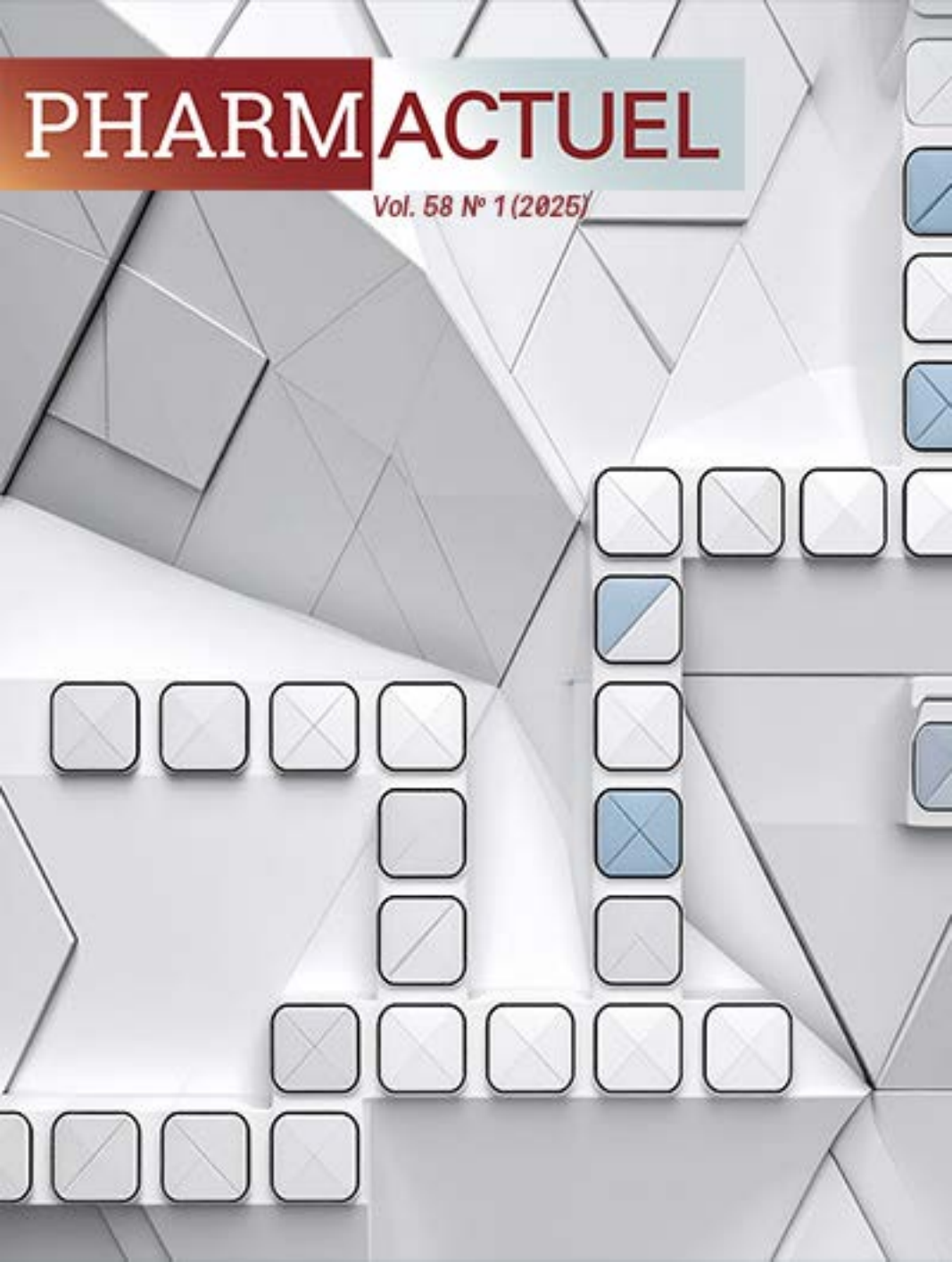


PHARMACTUEL

Vol. 58 N° 1 (2025)



Mise en œuvre d'une pratique avancée de pharmacien prescripteur : exemple de deux groupes de médecine de famille universitaire québécois

Joëlle Rhéaume-Majeau^{*1,3}, Pharm.D., M.Sc., Mali Gou^{*1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Matthew Di Schiavi^{*1,2,5}, Pharm.D., M.Sc., Christine Martineau^{*1,2,6}, Pharm.D., M.Sc., Armina Spinu^{*1,2,7}, Pharm.D., M.Sc., Pierre-Marie David⁸, Pharm.D., Ph.D., Nicolas Dugré^{9,10}, Pharm.D., M.Sc., Kim Messier¹¹, B.Pharm., M.Sc., Catherine Pagé-Béchar¹¹, Pharm.D., M.Sc., Line Guénette^{12,13}, B.Pharm., Ph.D., Marie-Claude Vanier^{9,11,14,15}, B.Pharm., M.Sc.

¹Candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Résident en pharmacie au moment de la rédaction, Hôpital de la Cité-de-la-Santé de Laval, Laval (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux des Laurentides, Saint-Eustache (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁵Pharmacien, Centre universitaire de santé McGill, Montréal (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁷Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière, Terrebonne (Québec) Canada;

⁸Professeur, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁹Professeure de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

¹⁰Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, groupe de médecine de famille universitaire Sacré-Cœur, Montréal (Québec) Canada;

¹¹Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, groupe de médecine de famille universitaire Laval, Laval (Québec) Canada;

¹²Professeure, Faculté de pharmacie de l'Université Laval, Québec (Québec) Canada;

¹³Chercheuse, Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire de Québec, Québec (Québec) Canada;

¹⁴Clinicienne, Chaire de recherche Sanofi en soins pharmaceutiques ambulatoires, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada et Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, Laval (Québec) Canada;

¹⁵Chercheuse praticienne, Pôle-1 de recherche sur les transformations des pratiques cliniques et organisationnelles, Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, Laval (Québec) Canada

*Joëlle Rhéaume-Majeau, Mali Gou, Matthew Di Schiavi, Christine Martineau et Armina Spinu ont contribué de façon équivalente à l'étude et à la rédaction du présent article.

Reçu le 16 juin 2023; Accepté après révision par les pairs le 22 octobre 2024

Résumé

Objectifs : Documenter les barrières et les facteurs facilitant la mise en œuvre et l'utilisation d'une entente de pratique avancée en partenariat permettant la prescription autonome par les pharmaciens dans deux groupes de médecine de famille universitaires de la région métropolitaine de Montréal. Décrire la manière dont l'entente a été mise en place et adoptée, puis dresser un portrait des nouveaux actes posés.

Méthode : Entre mars et septembre 2022, un sondage, 21 entrevues et deux groupes de discussion ont été menés auprès de différents professionnels. Le sondage a décrit les perceptions des prescripteurs sur la pratique collaborative alors que les entretiens les ont approfondies et ont déterminé les thèmes dominants. Une compilation des interventions pharmaceutiques a été effectuée pour illustrer les champs d'application réels de l'entente.

Résultats : Trois thèmes ont émergé : l'organisation du travail, les relations interpersonnelles et les effets de l'entente. Le milieu de type universitaire, la confiance et l'accessibilité du pharmacien étaient parmi les facteurs facilitants. La diversité des canaux de communication et la méconnaissance du rôle de chaque professionnel constituaient certaines des barrières identifiées. L'ajustement d'un médicament était le type d'acte pharmaceutique le plus fréquent. Les problèmes de santé pour lesquels une prescription était le plus souvent rédigée concernaient la santé mentale.

Conclusion : Globalement, l'étude reflète une attitude favorable des professionnels à l'égard du rôle de prescripteur des pharmaciens, soutenue par une entente de pratique avancée en partenariat. La mise en œuvre de l'entente est facilitée lorsqu'il existe au préalable une confiance élevée entre les membres de l'équipe et que le pharmacien est présent quotidiennement.

Mots-clés : collaboration interprofessionnelle, entente de pratique avancée en partenariat, loi sur la pharmacie, prescription, soins ambulatoires, soins pharmaceutiques

Pour toute correspondance : Marie-Claude Vanier, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, C.P. 6128, succursale Centre-ville, Montréal (Québec) H3C 3J7 CANADA; Téléphone : 514 343-6111 (5065); Courriel : marie-claude.vanier@umontreal.ca

Introduction

La pratique des pharmaciens québécois a grandement évolué durant la dernière décennie. En 2011, le projet de loi 41 a élargi les activités professionnelles des pharmaciens. Le nouveau droit de prescription était cependant restreint à des contextes et à des indications précises¹. L'entrée en vigueur en janvier 2021 des règlements du projet de loi 31 a étendu davantage ce champ de pratique, particulièrement avec la possibilité d'établir des ententes de pratique avancée en partenariat (EPAP) entre pharmaciens, médecins et infirmières praticiennes spécialisées (IPS)²⁻⁴. Selon l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), l'EPAP met en place des conditions permettant au pharmacien d'amorcer des traitements médicamenteux de manière autonome, mais dans un esprit de collaboration. Pour établir une entente, des conditions doivent être respectées : les groupes de médecins ou d'IPS et de pharmaciens concernés partagent une même clientèle et le même dossier patient³. Le pharmacien doit demander l'intervention du professionnel partenaire lorsque les soins dont a besoin le patient dépassent ses compétences, notamment lorsque les signes, les symptômes ou les résultats d'un test indiquent que l'état de santé d'un patient s'est détérioré, lorsque les résultats escomptés du traitement ne sont pas atteints ou que le patient présente une réaction inhabituelle au traitement³. Le contenu spécifique de l'EPAP n'est pas précisé dans la loi et peut varier pour mieux répondre aux besoins d'une équipe clinique et de sa clientèle.

Diverses études portant sur la pratique avancée des pharmaciens en première ligne et la prescription de médicaments par ces derniers ont été publiées⁵⁻⁸. Bien que les cadres législatifs d'autres provinces canadiennes et d'autres pays permettent des ententes similaires, l'EPAP reste une pratique novatrice encore peu étudiée dans le contexte québécois⁵⁻⁹. Tout changement de pratique important exige une adaptation considérable, surtout lorsque le changement touche plusieurs intervenants en contexte de pratique collaborative. Ce projet décrit les

perceptions et les expériences des professionnels de la santé sur la mise en œuvre d'une EPAP dans deux GMF-U. Les barrières et les facteurs facilitant la mise en œuvre et l'utilisation d'une EPAP, l'adoption de cette nouvelle pratique par les professionnels et les nouveaux actes posés par les pharmaciens sont documentés.

Méthode

Devis

Il s'agit d'une étude mixte, descriptive et comparative, reposant sur des cas multiples, avec une approche séquentielle schématisée dans la figure 1. Deux milieux cliniques choisis ont fait l'objet d'un sondage, d'entrevues individuelles et d'un groupe de discussion. Le protocole du projet a été approuvé par le comité scientifique et d'éthique de la recherche du Centre intégré de santé et services sociaux (CISSS) de Laval et par celui du Centre intégré universitaire de santé et services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal.

Population étudiée

Au moment de l'étude, peu de groupes de médecine de famille (GMF) avaient une EPAP. Les Groupes de médecine de famille universitaire (GMF-U) ont été choisis en tenant compte de la date de déploiement de leur EPAP (février 2021 au GMF-U Sacré-Cœur et décembre 2021 au GMF-U Laval) afin de pouvoir comparer les débuts et le maintien après la mise en œuvre de l'entente. Les médecins, IPS, infirmières cliniciennes et pharmaciens œuvrant depuis au moins un an dans le GMF avant la mise en œuvre de l'EPAP constituaient la population cible de l'étude. La liste complète des critères d'inclusion et d'exclusion se trouve en annexe.

Collecte des données

La collecte des données s'est effectuée du 30 mars au 9 septembre 2022. La chronologie et le détail des trois phases de la collecte apparaissent à la figure 1 pour chaque GMF.

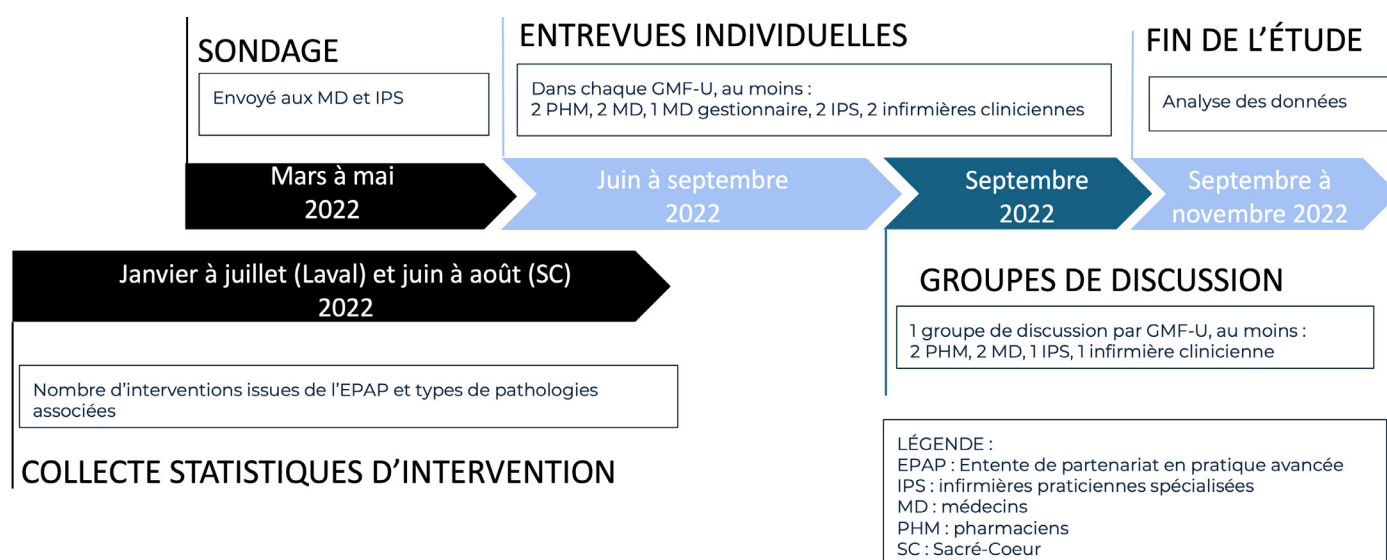


Figure 1. Schématisation du déroulement de l'étude

Abréviations : EPAP : entente de pratique avancée en partenariat; GMF-U : Groupe de médecine de famille universitaire; IPS : infirmières praticiennes spécialisées; MD : médecins; PHM : pharmaciens; SC : Sacré-Cœur

Les outils de collecte de données ont été développés par l'équipe de recherche en s'appuyant sur le cadre conceptuel adapté du Consolidated Framework for Implementation Research (CFIR)^{10,11}.

Sondage

Les médecins et les IPS des deux GMF satisfaisant aux critères d'inclusion ont été invités par message électronique à répondre à un questionnaire élaboré avec le logiciel en ligne *Lime Survey*. Ce sondage comprenait 10 questions à choix multiples ou à court développement : deux sur leur profession et leur nombre d'années de pratique au GMF, six sur leurs perceptions de la pratique collaborative ainsi que sur leurs connaissances et perceptions de la prescription de médicaments par les pharmaciens de leur équipe et enfin deux sur leur intérêt à participer aux phases subséquentes de l'étude. Le sondage a eu lieu trois mois après la mise en œuvre de l'EPAP au GMF-U Laval et 15 mois après au GMF-U Sacré-Cœur.

Collecte de données des activités liées à l'EPAP

Les données suivantes ont été extraites des dossiers médicaux électroniques (DME) Medesync (Telus Santé, Vancouver, C-B, Canada) et Omnimed (Omnimed, Cookshire, Qc, Canada) : fréquence d'application de l'EPAP, type d'acte posé (ajustement, amorce ou cessation de médicament) et types de maladies selon la 11^e version de la Classification internationale des maladies (CIM-11)¹². Afin d'assurer une comparabilité des données, un système de codage a été créé pour les actes et les maladies et utilisé par les pharmaciens pour coder leurs interventions pendant l'étude. Ces données ont été colligées du 24 janvier au 28 juillet 2022 au GMF-U Laval et du 1^{er} juin au 31 août 2022 au GMF-U Sacré-Cœur.

Entrevues individuelles et groupes de discussion

Des entrevues individuelles semi-structurées de 30 à 45 minutes ont eu lieu, la plupart en mode virtuel sur l'application Teams (Microsoft Canada, Toronto, Ont, Canada). Chaque entrevue était animée par une des quatre cochercheuses résidentes en pharmacie, préalablement formées par un expert en méthodologie qualitative. Les guides d'entretien ont évolué avec l'avancement de l'étude selon un processus itératif. L'analyse et le codage des données au fur et à mesure des entretiens ont permis d'enrichir le guide pour solliciter plus directement des avis sur des thèmes recherchés selon le cadre conceptuel et non énoncés spontanément par les participants. Les questions de la version initiale du guide d'entretien ciblaient ces thèmes : qualité des relations de travail, aspects collaboratifs, communication des informations dans l'équipe, leadership collaboratif dans l'équipe, degré de confiance envers les autres membres de l'équipe, perceptions de l'élargissement des pouvoirs de prescription des pharmaciens et pharmaciennes, capacité de l'équipe du GMF à intégrer l'EPAP dans leur pratique. Deux questions additionnelles étaient posées aux pharmaciennes participant à l'étude : leur degré de volonté sur 10 d'adopter ces nouvelles pratiques et les raisons ainsi que leur sentiment d'auto-efficacité par rapport à ces nouveaux actes. Tous les entretiens ont été enregistrés en mode audio. Deux des cochercheuses résidentes et une assistante de recherche se sont partagé la transcription des entretiens. Les participants

n'ont pas eu l'occasion de commenter les transcriptions, et aucun entretien n'a été répété.

Un groupe de discussion en présentiel d'une durée de 45 à 60 minutes rassemblant des professionnels du GMF (médecins, IPS, infirmières cliniciennes et pharmaciennes) a été organisé dans chaque clinique. La participation préalable aux entrevues individuelles n'était pas requise. Les médecins gestionnaires du GMF n'y ont pas été invités pour permettre aux participants de s'exprimer plus librement. Ils ont toutefois été invités à répondre au sondage et à participer à une entrevue individuelle. Les thèmes explorés durant le groupe de discussion étaient les suivants : perceptions générales du processus de mise en œuvre de l'EPAP, degré d'aise par rapport à l'EPAP, facteurs internes et externes influençant l'intégration de l'EPAP dans la pratique de l'équipe, répercussions sur les tâches quotidiennes, facteurs facilitant l'adoption de l'EPAP dans le GMF et, enfin, conséquences de l'EPAP sur l'accessibilité aux soins.

Recrutement

L'équipe de pharmaciennes de chaque GMF a envoyé aux membres de leur équipe clinique admissibles à l'étude un message électronique contenant un lien vers le sondage, suivi d'un rappel deux semaines plus tard. Elles profitaient également des activités formelles et informelles des milieux pour encourager leurs collègues admissibles à répondre au sondage. À la fin du sondage, les participants étaient invités à faire parvenir un courriel à l'équipe de recherche pour manifester leur intérêt à participer aux phases subséquentes de l'étude. Le recrutement pour les entretiens parmi les personnes intéressées s'est fait de façon à permettre une diversification des expériences et en tenant compte des effectifs de chaque GMF. En outre, toutes les infirmières cliniciennes et les pharmaciennes ont été sollicitées directement, car elles n'étaient pas incluses dans l'échantillon du sondage. Pour les entretiens individuels, le recrutement s'est poursuivi jusqu'à la saturation des données, c.-à-d. jusqu'à ce qu'aucune nouvelle idée ne soit recueillie.

Analyse

Les données quantitatives ont été analysées de façon descriptive à l'aide du logiciel Excel (Microsoft Canada, Toronto, Ont, Canada). Les données des entretiens individuels et des groupes de discussion ont été soumises à une analyse de contenu thématique pour repérer les thèmes clés. Certains thèmes ont été prédéterminés à l'aide du cadre conceptuel adapté du CFIR et d'autres thèmes émergents l'ont été par analyse déductive^{10,11}. Les cochercheuses ayant mené les entretiens les ont également codés et analysés par un procédé inductif et itératif avec le logiciel QDA Miner 6.0.10 (Recherches Provalis, Montréal, Qc, Canada). Les codes et les thèmes ont été révisés par deux autres cochercheuses.

Résultats

Description des GMF et des répondants

Les principales différences entre les deux cliniques étaient la mise en œuvre de l'EPAP huit mois plus tôt au GMF-U Sacré-Cœur et le plus grand temps de présence des pharmaciens, soit 1,5 équivalent temps plein (ETP) comparativement à 1 ETP au GMF-U Laval. Dans les deux milieux, l'EPAP

s'appliquait à tous les patients inscrits ayant un problème de santé déjà diagnostiqué et ne ciblait pas de médicaments ni de problèmes médicaux particuliers. Au moment de l'étude, la taille des deux GMF était comparable, soit de niveau 4 (de 15 000 à 17 999 patients inscrits). L'équipe clinique du GMF-U Sacré-Cœur était composée de 26 médecins, de quatre infirmières cliniciennes et de trois IPS. Celle du GMF-U Laval incluait 27 médecins, six infirmières cliniciennes et quatre IPS. Les équipes de pharmaciens et pharmaciennes comptaient quatre personnes au GMF-U Laval et trois au GMF-U Sacré-Cœur, dont la majorité avait plus de cinq années d'ancienneté dans leur GMF au moment de l'étude (3 sur 4 à Laval et 2 sur 3 à Sacré-Cœur).

Au GMF-U Laval, le sondage a été envoyé le 30 mars 2022 à 27 médecins et à 4 IPS. Treize personnes ont été sollicitées directement pour les entrevues individuelles, et 12 ont consenti. Pour le groupe de discussion, 18 personnes ont été sollicitées, 10 ont accepté et sept se sont présentées. Au GMF-U Sacré-Cœur, le sondage a été expédié le 30 mai 2022 à 26 médecins et à 3 IPS. Les neuf personnes ayant manifesté leur intérêt ou ayant été sollicitées directement ont consenti à participer aux entrevues. Les six professionnels approchés directement ont accepté et ont participé au groupe de discussion. Les caractéristiques des participants se trouvent dans le tableau I.

Sondage

Parmi les professionnels invités à répondre au sondage, on trouve 13 membres (42 %) du GMF-U Laval et 17 (59 %) du GMF-U Sacré-Cœur. De ces répondants, 69 % au GMF-U Laval et 88 % au GMF-U Sacré-Cœur savaient qu'une EPAP existait dans leur clinique. La majorité des participants faisaient confiance aux autres professionnels de leur GMF pour le suivi conjoint des patients. Tous étaient favorables à l'instauration autonome d'un nouveau médicament par leur pharmaciennes ou pharmacien, sauf un qui est resté neutre. Depuis que l'EPAP est en vigueur dans leur milieu (15 mois), 89 % du GMF-U Sacré-Cœur ont remarqué une différence dans leurs tâches quotidiennes. Au GMF-U Laval, 62 % n'ont encore vu aucun changement important depuis la mise en œuvre de leur EPAP (trois mois). Le détail des résultats du sondage se trouve en annexe.

Tableau I. Caractéristiques des participants

Caractéristique	GMF-U Laval			GMF-U Sacré-Cœur		
	Sondage n (%)	Entrevues n (%)	Groupe de discussion n (%)	Sondage n (%)	Entrevues n (%)	Groupe de discussion n (%)
Profession						
Médecin	11 (85)	5 (42)	2 (29)	15 (88)	3 (33)	2 (33)
IPS	2 (15)	2 (17)	1 (14)	2 (12)	2 (22)	1 (17)
Infirmière clinicienne	S. O.	2 (17)	2 (29)	S. O.	2 (22)	1 (17)
Pharmacien	S. O.	3 (25)	2 (29)	S. O.	2 (22)	2 (33)
Nombre d'années d'ancienneté au GMF-U						
1-2 an(s)	1 (8)	1 (8)	2 (29)	2 (12)	1 (11)	1 (17)
3-5 ans	3 (23)	5 (42)	3 (43)	3 (18)	2 (22)	2 (33)
5-8 ans	3 (23)	2 (17)	1 (14)	3 (18)	2 (22)	1 (17)
8-10 ans	3 (23)	1 (8)	0 (0)	2 (12)	2 (22)	2 (33)
11+ ans	3 (23)	3 (25)	1 (14)	7 (41)	2 (22)	0 (0)
Total	13	12	7	17	9	6

Abréviations : GMF-U : groupe de médecine de famille universitaire; IPS : infirmière praticienne spécialisée; S.O. : sans objet

Actes réalisés

Au total, 155 ordonnances découlant de l'EPAP ont été rédigées au GMF-U Laval, soit 0,9 par jour en moyenne pendant les six mois de la collecte, contre 165 ordonnances au GMF-U Sacré-Cœur, soit 1,8 par jour en moyenne pendant les trois mois de la collecte. Une période de collecte plus longue des actes a été jugée nécessaire au GMF-U Laval, car l'EPAP en était à ses débuts et le nombre quotidien d'ordonnances n'avait pas atteint une phase de maintien.

La répartition des types d'ordonnances découlant de l'EPAP aux deux GMF était comparable. L'ajustement des médicaments était le plus fréquent et représentait 74 % des ordonnances au GMF-U Laval et 67 % au GMF-U Sacré-Cœur. L'amorce autonome d'un médicament par le pharmacien constituait 20 % des ordonnances au GMF-U Laval et 33 % au GMF-U Sacré-Cœur. L'arrêt du traitement comptait pour 4 % des ordonnances au GMF-U Laval, et pour aucune ordonnance au GMF-U Sacré-Cœur.

Pour les deux GMF, une grande proportion des ordonnances visaient des troubles mentaux, comportementaux ou neurodéveloppementaux, le trouble anxieux étant le plus fréquent dans les deux GMF (10 % et 16 % au GMF-U Laval et Sacré-Cœur, respectivement). Cependant, le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité occupait une place particulièrement importante au GMF-U Laval (24 % des ordonnances). Les troubles de l'humeur, quant à eux, représentaient 3 % du total des ordonnances au GMF-U Laval et 12 % au GMF-U Sacré-Cœur. La figure 2 présente le détail de la répartition des ordonnances découlant de l'EPAP classifiées selon la CIM-11 pour l'ensemble des diagnostics¹².

Entrevues individuelles et groupes de discussion

Les déterminants influençant la mise en œuvre et l'application d'une EPAP ont été classifiés en trois catégories : organisation du travail, relations interpersonnelles et effets de l'entente. La figure 3 présente schématiquement ces déterminants et les liens entre eux. Les citations des participants appuyant les résultats ont été regroupées dans la grille d'évaluation qualitative à la fin de la section des résultats.

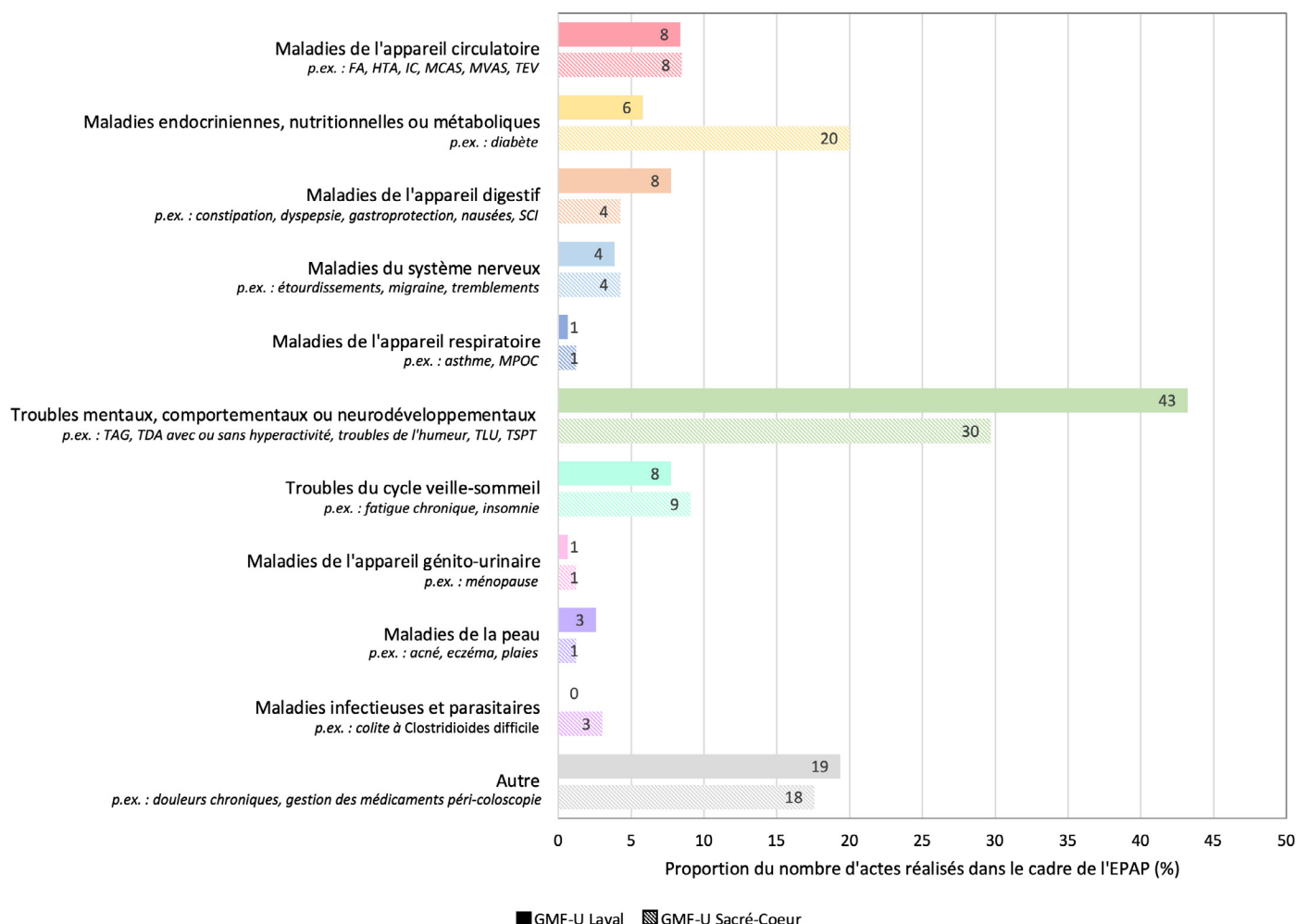


Figure 2. Classification des actes selon la CIM-11

Abréviations : FA : fibrillation auriculaire; HTA : hypertension artérielle; IC : insuffisance cardiaque; MCAS : maladie cardiovasculaire athéroscléreuse; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; MVAS : maladie vasculaire athéroscléreuse; SCI : syndrome du côlon irritable; TAG : trouble d'anxiété généralisée; TDA : trouble du déficit de l'attention; TEV : thrombo-embolie veineuse; TLU : trouble lié à l'usage de substances psychoactives; TSPT : trouble de stress post-traumatique

Organisation du travail

Les discussions autour de l'organisation du travail ont permis de repérer plusieurs facteurs contribuant au fonctionnement de la clinique et influençant la mise en place d'une EPAP.

Infrastructures

Les infrastructures regroupent l'environnement de travail et ses installations. Elles touchent l'usage de pratiques collaboratives ainsi que le degré de proximité, autant physique que relationnelle, des personnes. Plusieurs participants sont d'avis que la mission universitaire d'un GMF-U favorise la pratique avancée. La taille du GMF aurait plutôt un effet sur la communication. Selon certains participants du GMF-U Laval, la grande taille du GMF complexifie la transmission des informations relatives aux projets en cours.

Équipe de travail

L'équipe de travail comprend le personnel professionnel et administratif. La composition de l'équipe et l'horaire de

travail des différents intervenants modulent la disponibilité de certains membres et l'accessibilité à leurs services. La rotation du personnel a été décrite à plusieurs reprises en entrevue individuelle comme une barrière : elle peut occasionner des délais dans la prise en charge des patients, notamment quand des tâches et/ou des messages envoyés à partir du DME sont transmis à une personne spécifique, et non au groupe de professionnels (p. ex. : le groupe de pharmaciens). La présence quotidienne d'un pharmacien au GMF permet d'assurer une meilleure continuité des soins, en plus de renforcer le lien de confiance avec l'équipe. Les participants ont également mentionné que la grande accessibilité des pharmaciennes favorise une gestion efficace et rapide dans la plupart des situations.

Accès à l'information

L'accès à l'information est également ressorti des entretiens comme un élément favorisant le climat de confiance. Une grande proportion des participants ont précisé qu'un DME commun facilite l'accès aux informations jugées essentielles à la prise en charge optimale du patient.

Communication

Les moyens de communication employés dans le milieu de travail peuvent avoir un effet sur l'efficacité des interventions. La diversité des méthodes de communication était un thème récurrent : une multitude de canaux sont utilisés dans les deux GMF sondés (p. ex. : discussion en personne, au téléphone ou par messagerie texte, par l'entremise du DME et par courriel). Ce manque d'uniformité pouvait entraîner une surcharge de travail pour certains. Un autre exemple est la grande quantité de courriels reçus qui rend parfois les informations importantes difficiles à trouver. La présence physique des professionnels au GMF semble cependant favoriser une communication plus efficace. Un participant expliquait que cette proximité physique permettait de travailler ensemble plus rapidement. Néanmoins, selon certaines pharmaciennes, des interruptions fréquentes peuvent nuire à leur productivité et augmenter le risque d'erreurs.

Relations interpersonnelles

Confiance

La confiance était évoquée comme un prérequis important à la collaboration. L'expérience et le temps passé à travailler ensemble renforcent la confiance dans l'équipe. Au sujet des

pharmaciennes, un participant décrivait que leur présence de longue date au GMF a permis d'accroître la confiance de l'équipe envers elles.

Définition du rôle et des limites de chaque professionnel

La définition du rôle et des limites de chaque professionnel est un thème abordé. Certaines pharmaciennes et IPS trouvaient notamment que des tâches correspondant moins à leur expertise leur étaient déléguées, ce qui leur causait une forme d'insatisfaction. Selon elles, il s'agirait d'une conséquence de la méconnaissance de leur rôle. De leur point de vue, si leur rôle était mieux compris, elles passeraient moins de temps à effectuer des tâches pour lesquelles elles sont surqualifiées. Pour les pharmaciennes, une méconnaissance de leur rôle pourrait accroître leur charge de travail. Cette délégation de tâches, au détriment d'une réelle collaboration interprofessionnelle, limiterait le temps dont elles disposent pour accomplir des actes de pratique plus avancée, comme la prescription dans le cadre de l'EPAP.

Expérience et parcours personnel

L'expérience et le parcours personnel étaient des thèmes récurrents, mais le point de vue des participants différait grandement. Certains étaient d'avis que parfois l'esprit

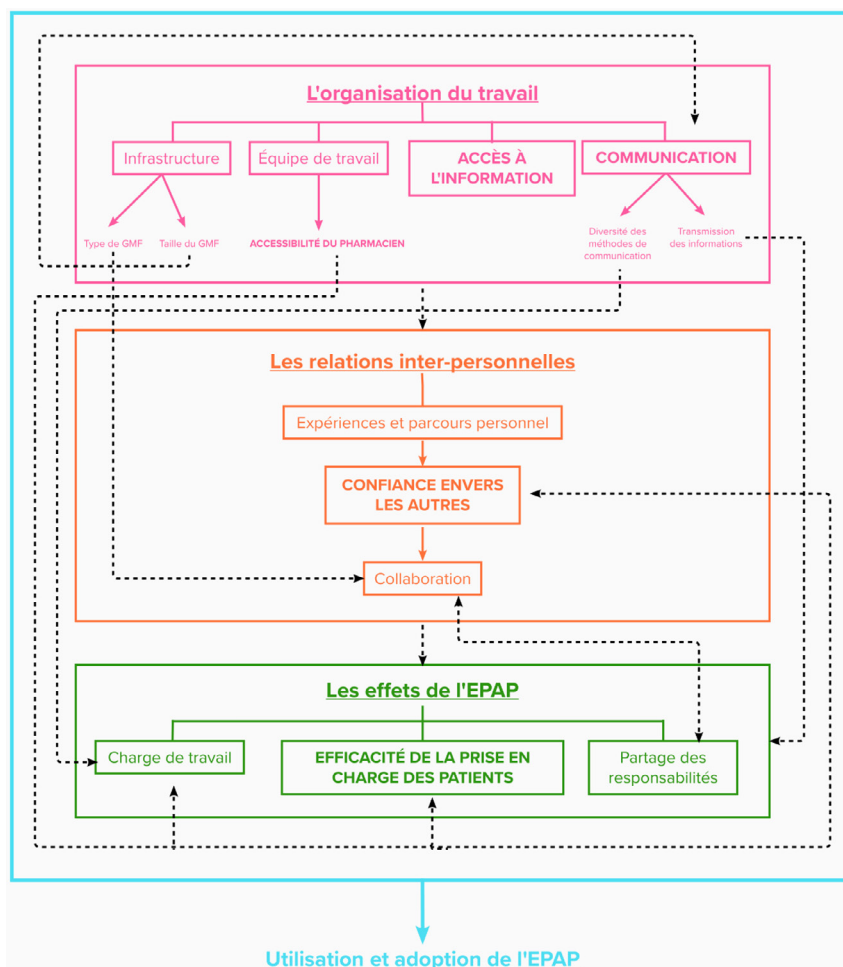


Figure 3. Arbre de codage^a

Abréviations : EPAP : ententes de pratique avancée en partenariat

^a Les déterminants inscrits en gras et en majuscules sont considérés comme plus importants

collaboratif était moins présent en début de carrière, car les jeunes médecins voudraient développer leur propre expertise et maximiser leur exposition avant de déléguer. D'autres jugeaient que les professionnels récemment diplômés étaient plus collaboratifs. Plusieurs qualités individuelles sont perçues comme favorisant l'esprit collaboratif : la compétence, le sens de l'entraide, le professionnalisme, la pédagogie, l'esprit rassembleur et la confiance en soi. La proactivité, une caractéristique clé commune des pharmaciennes, était reconnue comme un élément facilitant la collaboration. Un participant a expliqué que la nature plus réservée de certaines personnes pouvait les freiner à collaborer avec autrui.

Effets de l'entente

Les aspects organisationnels et relationnels influencent les perceptions de l'EPAP et ses effets. Les principales perceptions constatées portaient sur la charge de travail, l'efficacité de la prise en charge du patient et le partage des responsabilités.

Charge de travail

Certains médecins mentionnaient un allègement de leur charge de travail et de leur charge mentale depuis l'instauration de l'EPAP. Par opposition, une IPS décrivait qu'elle n'avait pas ressenti cet effet, puisqu'elle perçoit l'EPAP plutôt comme un partage, et non une redistribution des tâches entre les différents professionnels.

Par ailleurs, certains affirment que l'EPAP a rendu la prestation des soins plus fluide, car l'accessibilité du pharmacien mène à une prise en charge plus rapide dans certaines situations et accroît ultimement l'accessibilité aux soins pour la clientèle du GMF.

Malgré les avantages perçus, certains enjeux peuvent limiter l'application de l'EPAP. Certaines pharmaciennes disaient avoir parfois certaines réticences à prescrire un traitement

quand elles jugent avoir une moins bonne connaissance de la maladie ou du patient que le médecin traitant.

Le tableau II résume les principales barrières et les principaux facteurs facilitants mentionnés dans les entrevues individuelles et les groupes de discussion.

Discussion

Selon une étude qualitative au Royaume-Uni, les médecins se sentent rassurés de partager la responsabilité professionnelle avec le pharmacien, surtout lors de la prescription de pharmacothérapies complexes. Certains préféraient toutefois assumer la responsabilité finale de la prescription¹³. Des avantages similaires sur le plan du partage des responsabilités sont ressortis dans notre étude. Les répondants au sondage ont une attitude favorable envers l'adoption de l'EPAP. Les résultats des deux GMF-U sont comparables, sauf en ce qui a trait au changement observé dans les tâches quotidiennes. Plus de la moitié des répondants du GMF-U Sacré-Cœur remarquaient une différence dans leurs tâches depuis l'instauration de l'EPAP, notamment une diminution du temps consacré à valider et à faire le suivi des modifications suggérées par les pharmaciennes. Cette proportion était plus faible au GMF-U Laval. Cette différence s'explique, entre autres, par le fait que l'EPAP y était à ses tout débuts au moment du sondage. L'adoption d'une nouvelle pratique clinique se fait graduellement et peut prendre jusqu'à trois ans¹⁴.

Dans les deux GMF, l'ajustement des médicaments était l'activité que les pharmaciennes effectuaient le plus dans le cadre de l'EPAP. La prédominance de cette activité était attendue, car les pharmaciennes de ces deux cliniques l'avaient intégrée à leur pratique depuis 2015, année où elle avait été autorisée par la précédente loi 41. La nouveauté de l'EPAP étant surtout de permettre l'amorce autonome de nouveaux médicaments. Les pharmaciennes des deux GMF

Tableau II. Résumé des facteurs facilitants et des barrières à la pratique collaborative et des facteurs spécifiques à la mise en œuvre d'une EPAP^a

Pratique collaborative	
Facteurs facilitants	Barrières potentielles
Présence de longue date des pharmaciennes au GMF	Présence hebdomadaire insuffisante
Présence quotidienne d'une pharmacienne au GMF	Grande taille du groupe
Proactivité de l'équipe de pharmaciennes du GMF	Multiplication des moyens de communication
Proximité physique	Méconnaissance du rôle de pharmacien en GMF
Lien de confiance envers les pharmaciennes du GMF	
Dossier médical commun	
Communication facile par le dossier médical électronique	
Mise en œuvre et application de l'EPAP	
Facteurs facilitants	Barrières potentielles
Contexte sanitaire difficile (p. ex. : pandémie de COVID-19)	Rotation de personnel au sein de l'équipe de pharmaciennes (nuît à la continuité du suivi de ses propres prescriptions)
Pénurie de main-d'œuvre dans le réseau de la santé	Confiance des pharmaciennes en leurs compétences de prescription pour certaines maladies
Complexification des traitements médicamenteux	Surcharge de travail de l'équipe de pharmaciennes du GMF avec des tâches simples limitant leurs disponibilités
Milieu universitaire	Patient peu connu de la pharmacienne du GMF
Confiance dans les compétences de prescription des pharmaciennes du GMF	
Formalisation de la responsabilité partagée	

Abréviations : EPAP : ententes de pratique avancée en partenariat; GMF : groupe de médecine de famille

^a selon les entrevues individuelles et la discussion de groupe

suivent principalement des patients atteints de maladies chroniques dont les traitements sont en cours. Les troubles mentaux, comportementaux ou neurodéveloppementaux représentaient le domaine clinique pour lequel la majorité des ordonnances étaient rédigées. La pharmacothérapie en santé mentale requiert fréquemment un ajustement graduel et l'essai de plusieurs agents ou combinaisons avant d'obtenir un traitement efficace et bien toléré. Cette situation peut expliquer un nombre élevé de demandes de soutien de

la part des médecins et des IPS pour ces problèmes de santé. L'augmentation des cas de problèmes de santé mentale depuis la pandémie de COVID-19 peut aussi avoir contribué à cette observation¹⁵. Si le cadre légal permettait au pharmacien de commencer ou d'ajuster sans restriction un traitement ou encore de cesser des molécules désignées (stupéfiants, drogues contrôlées, substances ciblées), le nombre d'ordonnances autonomes aurait possiblement été plus important, car les pharmaciennes sont souvent

Grille d'évaluation qualitative (extraits de citations des participants)

ORGANISATION DU TRAVAIL
Équipe de travail Pharmacienne : Oui parce que d'assurer aussi le suivi de ce que tu fais, c'est difficile si tu fais juste 10 heures par semaine. Moi je peux me le permettre, puis je me sens à l'aise de le faire parce que je peux assurer la continuité de ce que j'ai prescrit, mais j'avoue que si je n'étais pas temps plein, il y a peut-être des choses que je ferais différemment. Le temps plein revient souvent, beaucoup comme enjeu. C'est le nerf de la guerre je pense. Médecin : Si un pharmacien arrive dans un milieu puis qu'il a une demi-journée par semaine, mettons... C'est sûr que la relation va s'établir. Ça va prendre plus longtemps, puis ça prend au départ un niveau de confiance.
Accès à l'information IPS [En parlant de ce qui est important pour faire confiance aux autres] : C'est le fait qu'on a tous accès à la même plateforme et qu'on puisse tous voir les notes des autres professionnels, les interventions qui ont eu lieu. Puis tu sais, ça m'est arrivé de relire une note de la pharmacienne, puis de trouver qu'effectivement là c'était impeccable. Médecin : Parce qu'on ne court pas après l'information, parce que c'est bien intégré au même endroit, ça augmente la facilité, j'ai pas besoin de chercher ailleurs, dans un onglet de pharmacie ou infirmier. C'est bien indiqué qui rédige la note, à telle date, c'est facile de repérer l'information qu'on cherche. Le DMÉ qu'on a actuellement facilite la confiance
Communication Infirmière clinicienne : Je dirais que le plus difficile, c'est plus la communication [que les relations de travail]. On a beaucoup de volets de communication : DMÉ, courriels, les tâches, faire une rencontre pour une discussion de cas verbalement. Mais ça reste toujours un enjeu dans le suivi d'un patient... essayer d'établir des volets de communication qui sont clairs et faciles à utiliser. Pharmacienne : On est disponible 8 heures par jour, cinq jours sur sept. Ils s'attendent à ce qu'on soit là, ce qui fait donc en sorte qu'on est interrompus souvent, donc la barrière, c'est : les interruptions, les attentes parfois irréalistes en termes de délai de réponse, de délai de prise en charge. C'est sûr, c'est facile quand tu vois que quelqu'un est là tout le temps, ça va plus vite je pense. Et la charge de travail est probablement beaucoup plus élevée que s'ils ne nous voyaient pas. Médecin : Dans ma position à moi, j'ai juste moi à gérer, fait que pour moi ça me convient vraiment bien. [...] Je me place de leur côté [aux pharmaciens], puis je me dis, ça doit devenir un peu envahissant parce que [...] si on inclut les résidents plus les infirmières, ça fait comme entre 50 et 60 personnes qui peuvent leur envoyer un texto, les appeler, débarquer dans leur bureau... J'imagine que c'est quelque chose qu'on pourrait améliorer pour faciliter leur gestion à eux.
RELATIONS INTERPERSONNELLES
Confiance Médecin : Cette confiance-là elle se bâtit, ce n'est pas une confiance aveugle grâce à leur formation. La confiance se bâtit avec le temps, à mesure qu'on voit que le travail de nos collègues est de qualité. Médecin : Il faut avoir quelques expériences avant de vraiment établir le niveau de confiance qu'on a envers n'importe quel professionnel. Ce n'est pas juste les pharmaciennes. C'est la même chose avec les infirmières, avec nos cliniciennes, c'est la même affaire. Pharmacienne : Oui, je pense que ça fait très longtemps que le pharmacien est ici et que sa crédibilité s'est bâtie, c'est pour ça qu'on fait les interventions qu'on fait.
Définition du rôle et des limites de chaque professionnel Pharmacienne : Sinon il y a quand même certains médecins qui sont plus proactifs avec nous dans les suivis conjoints, il y en a qui vont nous déléguer des suivis. Puis il y en a d'autres qui ont une approche un peu plus « suivi conjoint », que je perçois parfois qui sont peut-être plus abordables - c'est plus facilement accessible pour discuter de quelque chose si je ne suis pas certaine parce que j'ai comme l'impression que c'est plus une discussion et une collaboration, plutôt que juste me déléguer quelque chose.
EFFETS DE L'ENTENTE
Charge de travail Médecin : Ça devient une responsabilité partagée. Parce que le revers de la médecine axée sur le médecin qui prescrit tout, qui décide tout... c'est que la responsabilité est toujours sur les épaules du médecin. Je trouve que ça ne déresponsabilise pas, mais on partage ensemble la décision pour le patient. Médecin : C'est vraiment comme un partage des soins, même un partage de responsabilité quand il y a des ajustements de médicaments, c'est tellement facilitant pour nous [les médecins] de savoir que quelqu'un peut s'en occuper.
Rapidité de la prise en charge Médecin [En discutant des patients suivis par les pharmaciennes] : En même temps, je crois qu'ils ont un meilleur suivi, une meilleure stabilité. S'il y a de la stabilité, on [les médecins] les voit moins souvent. Si on les voit moins souvent, on a de la place pour voir d'autres patients. Nécessairement je pense que ça augmente l'accessibilité; ça revient toujours à cette question-là. Je pense que nécessairement on ne le voit pas sur une forme quotidienne qu'on a plus de temps mais je pense qu'au final on a du temps de plus.
Limites Pharmacienne [En parlant de l'initiation de médicaments par le pharmacien de manière autonome] : Mais j'aurais pu en débiter, mettons en trouble anxieux une molécule qui ne marchait pas ou faire un switch, mais je ne l'ai pas fait parce que [...] je les connais moins [en parlant du patient] que le médecin traitant.

sollicitées pour l'ajustement d'une analgésie nécessitant des médicaments contrôlés ou le changement de stimulant pour un TDAH. Dans ces deux cas, la loi fédérale n'autorise pas actuellement un pharmacien à amorcer le traitement.

Selon une des hypothèses de cette recherche, les jeunes médecins auraient davantage tendance à collaborer, car cette conduite est encouragée dans le cadre de leur parcours universitaire. Toutefois, bien que cette hypothèse ait été appuyée par certains participants, d'autres l'ont réfutée. Les jeunes médecins préfèrent parfois travailler en silo afin d'acquérir une expérience personnelle en début de carrière. Cette notion avait également été soulevée durant le panel de discussion du Grand Forum de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec⁹. D'autres préfèrent collaborer dès le début de leur carrière. Ainsi, l'âge et l'expérience ne semblent pas déterminer la volonté d'une personne à collaborer. D'autres déterminants pourraient mieux expliquer ce comportement, comme l'auto-efficacité de l'individu. Cet élément n'a pas été exploré en profondeur dans nos entretiens.

Certaines barrières et certains facteurs facilitants mentionnés par les participants touchaient plus largement la pratique collaborative alors que d'autres étaient propres à la mise en œuvre d'une EPAP. La relation de confiance, la présence quotidienne d'un pharmacien ou pharmacienne au GMF ainsi qu'une pratique collaborative déjà établie dans l'équipe clinique ont été reconnues comme des préalables à la mise en place d'une EPAP. La confiance, catégorisée comme un déterminant relationnel, est une condition incontournable de la collaboration. Plusieurs participants ont précisé que leur attitude favorable à la prescription autonome par leurs collègues pharmaciennes est due à la confiance qu'ils ont envers elles. Dans la littérature sur les pratiques collaboratives, la confiance ressort fréquemment comme un élément indispensable à leur réussite^{16,17}. Les discussions en personne et les échanges sur des cas complexes étaient considérés comme des facilitateurs au développement d'une relation de confiance avec les pharmaciens. La transparence de la communication, notamment par l'accès aux informations du DME partagé, était jugée primordiale pour la compréhension des interventions des collègues et la confiance dans l'équipe. Ce point a également été abordé dans plusieurs études sur l'instauration de pratiques collaboratives aux États-Unis et au Royaume-Uni^{13,16}. D'autres auteurs mentionnent que les patients étaient plus rassurés lorsqu'un pharmacien prescripteur avait accès à leur dossier médical et se disaient plus confiants envers les pharmaciens dans ce contexte¹⁷. La confiance du pharmacien en sa capacité à prescrire est aussi nécessaire et exige qu'il assume sa responsabilité professionnelle. La présence à temps plein d'un pharmacien au GMF contribuait à augmenter cette confiance, car l'équipe de pharmaciennes et pharmacien était alors en mesure d'assurer le suivi requis. Pour le reste de l'équipe, cette présence à temps plein et quotidienne procure une meilleure accessibilité à l'expertise du pharmacien, facilite l'établissement d'une relation de confiance et favorise la continuité des soins et le traitement des demandes dans un délai raisonnable.

Tous les répondants sont unanimes pour dire qu'un GMF de type universitaire crée un milieu propice à l'instauration

de pratiques novatrices favorisant la mise en œuvre d'une EPAP. Les chercheurs d'une étude américaine mentionnent également qu'une affiliation universitaire augmente la confiance en soi des professionnels en raison de la mise à jour régulière de leurs connaissances sur les nouvelles pratiques et que les initiatives de pratiques collaboratives fonctionnent mieux lorsque les pharmaciens prennent des initiatives et font preuve d'une bonne confiance en soi¹⁶. La confiance des médecins et IPS envers la pratique avancée des pharmaciens peut cependant aussi se manifester dans des GMF non universitaires¹⁸.

Dans les deux GMF, le contexte sanitaire semble avoir catalysé la mise en œuvre de l'EPAP. L'accessibilité du pharmacien a aidé à pallier les délais de prise en charge causés par la pandémie de COVID-19. En contrepartie, la pandémie représentait une barrière dans d'autres milieux cliniques au Québec qui ont dû suspendre le processus de création d'une EPAP en raison de la surcharge de travail engendrée par la crise sanitaire⁹. Notre hypothèse initiale comprenait aussi les politiques provinciales en matière de santé, la pénurie de main-d'œuvre et le soutien des ordres professionnels comme déterminants potentiels de la mise en œuvre d'une EPAP. Toutefois, ces concepts ont été peu ou pas évoqués par les participants, possiblement parce que ces déterminants macroscopiques sont en général considérés davantage par les gestionnaires d'équipes cliniques que par les cliniciens, qui constituaient la population principale de l'étude.

La communication est un déterminant dans l'utilisation de l'EPAP. Des entraves à celle-ci ont été soulevées, causées en bonne partie par la taille du GMF-U et la grande diversité des méthodes de communication employées, ce qui complexifie la communication et interfère avec la diffusion efficace de l'information. Cette situation peut avoir contribué au fait que trois mois après la mise en œuvre de l'EPAP, seulement 15 % des répondants au sondage du GMF-U Laval en connaissaient l'existence dans leur clinique. Les participants du GMF-U Sacré-Cœur ont discuté longuement de la panoplie de moyens de communication avec les pharmaciennes et le pharmacien. Les médecins mentionnaient ne pas toujours savoir quel moyen était le meilleur pour les approcher pour s'assurer d'une réponse dans un délai approprié. Ils se tournent donc souvent vers des méthodes plus directes et moins formelles contrairement au GMF-U Laval où l'équipe fonctionne principalement par l'envoi de tâches dans le DME ou par discussion en personne pour des questions urgentes.

Selon Duncan et coll., les échanges directs constituent une méthode qui facilite le développement du lien de confiance entre professionnels, malgré les contraintes¹³. Les auteurs indiquent que les discussions directes sont à prioriser lors des analyses de cas complexes et permettent d'obtenir une rétroaction sur les habitudes de prescription¹⁶. Les commentaires des participants des deux GMF rappellent toutefois les effets négatifs potentiels d'interruptions trop fréquentes sur l'efficacité des pharmaciens.

La méconnaissance des rôles et des limites de chaque professionnel représentait un enjeu important. Ainsi, plusieurs participants avaient l'impression que leur temps et leur expertise n'étaient pas toujours utilisés à bon escient en raison d'une méconnaissance de leur rôle par certains

professionnels. L'article de Lott et coll. aborde aussi le fait que certains médecins connaissent peu le niveau d'études des pharmaciens et l'étendue de leurs connaissances cliniques, ce qui peut freiner la collaboration¹⁶. Une meilleure communication et une définition claire du champ de pratique de chaque professionnel pourraient améliorer le climat de collaboration interdisciplinaire. Notons que la notion de délégation des tâches persiste encore, entre autres aux États-Unis, où le droit de prescrire est considéré comme un « privilège » que le médecin accorde au pharmacien¹⁶. Cette vision contraste avec celle des participants de notre étude. Dans nos entretiens, la vision de la collaboration entre médecins, pharmaciens, IPS et infirmières semblait plutôt celle d'un partage des tâches pour utiliser optimalement les compétences de chaque professionnel. Même si certains participants soulevaient que la ligne entre la collaboration et la délégation était parfois mince, la conscientisation du personnel quant à l'étendue du rôle de leurs pairs pourrait améliorer l'efficacité des soins et possiblement la satisfaction au travail. Il est donc important de ne pas confondre cette méconnaissance avec l'absence de désir d'une collaboration interprofessionnelle.

La perception de l'EPAP et de son effet sur la charge de travail variait selon les groupes professionnels. Pour les professionnels non pharmaciens, l'EPAP était associée à un allègement de leurs tâches leur permettant de consacrer plus de temps au suivi d'autres patients. Dans la littérature, ce constat était partagé par certains prescripteurs qui se disaient libérés et pouvaient s'occuper de cas plus complexes lorsque les pharmaciens contribuaient à la prise en charge des suivis¹³.

Enfin, l'EPAP permet également un partage des responsabilités professionnelles, vu la participation du pharmacien comme prescripteur. Ce partage était perçu comme un élément facilitant l'utilisation de l'EPAP par plusieurs médecins et IPS ayant participé à notre étude. Cette responsabilité partagée définie dans l'EPAP les met en confiance pour adopter l'entente. Cependant, pour le pharmacien, cette nouvelle responsabilité partagée limitait parfois la réalisation d'actes prévus dans l'EPAP : il peut arriver que le pharmacien ne se sente pas en confiance de prescrire des médicaments dans certaines circonstances. Plusieurs études sur la collaboration interprofessionnelle préconisent des méthodes pour augmenter la confiance en soi, mais aussi la confiance interpersonnelle. L'étude de Jové et coll. mentionne que des séances de formation continue pour tous les professionnels de la santé améliorent la collaboration¹⁹. La littérature rapporte également le souhait des pharmaciens d'accéder à plus de formation sur les habiletés soutenant la prescription afin de rehausser leur confiance face à ce rôle de prescripteur autonome²⁰.

Limites de l'étude

Les résultats de notre étude reflètent les pratiques des répondants de deux GMF-U. Ils ne peuvent être extrapolés directement à des milieux non universitaires. Un biais de motivation de la part des répondants pourrait limiter la détection d'opinions moins favorables de professionnels n'ayant pas participé à l'étude. Le temps de présence plus grand des pharmaciens au GMF-U Sacré-Cœur pourrait aussi avoir influencé le type de pratique et la fréquence des

interventions. Le temps de présence dans les deux cas est toutefois supérieur à la moyenne actuelle de 21 heures de temps de présence pharmacien dans les GMF du Québec, ce qui peut limiter la validité externe des observations.

L'équipe de recherche comptait des résidentes et résidents en pharmacie et un membre de l'équipe de pharmaciens de chacun des GMF-U, ces deux dernières personnes n'ont cependant pas été incluses comme participants à l'étude. Pendant la période de recherche, les cochercheuses résidentes ont toutes effectué un stage dans le GMF-U Laval et ont mené tous les entretiens du projet. Des pharmaciennes ont participé aux groupes de discussion avec leurs collègues. Ce contexte pourrait avoir dissuadé certains participants d'exprimer des opinions défavorables. Les opinions moins favorables pouvaient toutefois être émises de façon anonyme dans le sondage ou de façon privée lors d'un entretien individuel. Il était donc possible de les recueillir.

Certaines données descriptives pertinentes n'ont pu être collectées, car les deux GMF-U utilisent un DME différent. Par exemple, la proportion d'ordonnances rédigées découlant de l'EPAP par rapport au nombre total d'interventions pharmaceutiques n'a pas été recueillie. Connaître le nombre de suivis effectués après une ordonnance d'EPAP aurait été intéressant, mais cette donnée n'a pu être extraite puisqu'elle aurait demandé trop de temps de documentation pour un des deux GMF.

Conclusion

Tous les professionnels sondés dans cette étude s'entendaient sur le fait que l'EPAP entraîne assurément une meilleure accessibilité et une plus grande fluidité des soins de santé qui bénéficient ultimement au patient. Cette étude exploratoire des perceptions et expériences des professionnels de la santé sur la pratique de pharmaciens prescripteurs soutenue par une EPAP dans deux GMF-U a trouvé plusieurs déterminants facilitant le développement de cette nouvelle pratique. Plusieurs sont généraux et peuvent s'appliquer à toutes les équipes de soins souhaitant mettre en place une pratique avancée de pharmaciens prescripteurs au sein de son groupe. Parmi les facteurs facilitants, on trouve une culture de collaboration bien établie, un lien de confiance solide, l'utilisation d'un dossier médical électronique, une présence quotidienne du pharmacien et la reconnaissance de ses compétences et de l'étendue de son champ de pratique. Certains défis à surmonter peuvent aussi se manifester selon les personnes et les équipes, notamment la méconnaissance des rôles et des limites de chaque profession, la continuité des soins lorsque plusieurs pharmaciens assurent le service en rotation, un manque d'expérience ou de confiance pour certaines maladies. L'utilité d'offrir de la formation ciblée pour soutenir les pharmaciens dans leurs nouveaux rôles de prescripteurs autonomes est reconnue dans la littérature. Le Réseau québécois des pharmaciens GMF propose des formations et des outils aux pharmaciens souhaitant développer une pratique avancée en contexte de soins de première ligne.

Un nouvel élargissement du champ de pratique des pharmaciens est attendu au Québec avec le projet de loi 67 conférant aux pharmaciens une plus grande autonomie pour amorcer un traitement médicamenteux de façon autonome

sans nécessiter une EPAP. Les éléments facilitants et les barrières observées dans la présente étude pourront aussi aider à la mise en œuvre harmonieuse d'une pratique avancée de pharmacien prescripteur autonome dans ces circonstances.

Annexe

Cet article comporte une annexe. Elle est disponible sur le site de *Pharmactuel* au www.pharmactuel.com.

Remerciements

Les auteurs remercient les professionnels et professionnelles des GMF-U pour leur participation volontaire au projet et souhaitent également remercier M^{me} Cynthia Addona, M.Sc. en éthique clinique (au moment de l'étude), M. Charles Patrick Diene, agent de planification, de programmation et de recherche au CISSS de Laval, M^{me} Annie Émond, pharmacienne au CISSS de Laval pour leur aide à la coordination de l'étude et à l'analyse de données. En outre, ils remercient M^{mes} Anne Maheu et Léonie Rouleau, membres

du comité directeur du Réseau québécois des pharmaciens GMF, pour leur soutien à l'interprétation des données. Ces personnes ont donné leur autorisation écrite.

Financement

Cette étude a reçu un financement de la Chaire de recherche Sanofi en soins pharmaceutiques ambulatoires de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et du CISSS de Laval.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE sur la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Marie-Claude Vanier est cotitulaire clinicienne de la Chaire de recherche Sanofi en soins pharmaceutiques ambulatoires. Le programme de recherche de cette chaire est indépendant de la compagnie pharmaceutique. Line Guénette est membre du comité de rédaction de *Pharmactuel*. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts lié au présent article.

Références

- Assemblée nationale du Québec. Projet de loi n° 41. Loi modifiant la Loi sur la pharmacie. Gazette Officielle du Québec, 25 janvier 2012, 144^e année, n° 4. https://www.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/fileadmin/gazette/pdf_encrypte/lois_reglements/2012F/56948.pdf [en ligne] https://www.opq.org/wp-content/uploads/2020/03/1954_38_fr-ca_0_guide_exercice_activites_reservees_pharmacien.pdf (site visité le 28 janvier 2025).
- Ministère de la Santé et des Services sociaux. Loi modifiant principalement la Loi sur la pharmacie afin de favoriser l'accès à certains services. Projet de loi n° 31, Chap. 4 (17 mars 2020). [en ligne] https://www.publicationsduquebec.gouv.qc.ca/fileadmin/Fichiers_client/lois_et_reglements/LoisAnnuelles/fr/2020/2020C4F.PDF (site visité le 17 octobre 2022).
- Ordre des pharmaciens du Québec. Guide d'exercice : les activités professionnelles du pharmacien (2020). [en ligne] https://www.opq.org/wp-content/uploads/2020/12/Guide_exercice_nouv_act_fev_2022.pdf (site visité le 6 octobre 2022).
- Ordre des pharmaciens du Québec. Les ententes de pratiques avancées en partenariat. Tout le monde y gagne. *L'Interaction* 2023;13:14-23.
- Mills T, Patel N, Ryan K. Pharmacist non-medical prescribing in primary care. A systematic review of views, opinions and attitudes. *Int J Clin Pract* 2021;75:e13827.
- Adams AJ, Weaver KK, Athay Adams J. Revisiting the continuum of pharmacists prescriptive authority. *J Am Pharm Assoc* 2023;63:1508-14.
- Jun JK. The role of pharmacy through collaborative practice in an ambulatory care clinic. *Am J Lifestyle Med* 2017;13:275-81.
- Centers for Disease Control and Prevention. Advancing team-based care through collaborative practice agreements: a resource and implementation guide for adding pharmacists to the care team (2017). [en ligne] <https://www.cdc.gov/high-blood-pressure/media/pdfs/2024/04/CPA-Team-Based-Care.pdf> (site visité le 2 septembre 2024).
- Présentation scientifique : Ratté PL, Bouchard Dallaire MP, Tremblay G, Dion N, Dupuis S. Panel pratiques collaboratives. Présenté au Grand Forum de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Ville de Québec, QC, 25 mars 2022.
- Damschroder LJ, Aron DC, Keith RE, Kirsh SR, Alexander JA, Lowery JC. Fostering implementation of health services research findings into practice: a consolidated framework for advancing implementation science. *Implementation Sci* 2009;4:50.
- Beginning data analysis. Dans : Green J, Thorogood N. *Qualitative methods for health research*. 4^e éd. Londres (RU): Sage Publications; 2018. p. 249-84.
- Organisation mondiale de la Santé. CIM-11 : Classification internationale des maladies onzième révision (2022). [en ligne] <https://www.who.int/fr/news/item/11-02-2022-icd-11-2022-release> (site visité le 2 septembre 2024).
- Duncan P, Ridd MJ, McCahon D, Guthrie B, Cabral C. Barriers and enablers to collaborative working between GPs and pharmacists: a qualitative interview study. *Br J Gen Pract* 2020;70:e155-63.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. How to change practice (Déc. 2007). [en ligne] [https://www.nccmt.ca/uploads/media/](https://www.nccmt.ca/uploads/media/media/0001/02/1200a0027a05725accd75602cea8ff141b69d31b.pdf)
- media/0001/02/1200a0027a05725accd75602cea8ff141b69d31b.pdf (site visité le 2 septembre 2024).
- COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021;398:1700-12.
- Lott BE, Anderson EJ, Villa Zapata L, Cooley J, Forbes S, Taylor AM et coll. Expanding pharmacists' roles: Pharmacists' perspectives on barriers and facilitators to collaborative practice. *J Am Pharm Assoc* 2021;61:213-20.
- Famiyeh IM, McCarthy L. Pharmacist prescribing: A scoping review about the views and experiences of patients and the public. *Res Social Adm Pharm* 2017;13:1-16.
- Vanier MC, Janoly-Dumenil A, Maheu A, Rouly G, Dugré N, Guénette L et coll. Patient experiences and perceptions of health professionals on the effects of the advanced practice of pharmacists in Family Medicine Groups (GMF): EXPAND project. Présenté à la Canadian Pharmacy Education and Research Conference de l'Association des facultés de pharmacie du Canada. Québec, QC, le 13 juin 2024.
- Jové AM, Fernández A, Hughes C, Guillén-Solà M, Rovira M, Rubio-Valera M. Perceptions of collaboration between general practitioners and community pharmacists: findings from a qualitative study based in Spain. *J Interprof Care* 2014;28:352-7.
- Woit C, Yuxsel N, Charrois TL. Competence and confidence with prescribing in pharmacy and medicine: a scoping review. *Int J Pharm Pract* 2020;28:312-25.

Implementing an Advanced Practice Partnership Agreement: example of two Quebec university Family Medicine Groups

Summary

Objectives: To document the barriers and facilitators to implementing a collaborative practice agreement (advanced practice partnership agreement or EPAP) allowing for autonomous prescribing by pharmacists in two university Family Medicine Groups (GMF-U) in the greater Montreal area. To describe how the agreement was established and adopted, and to outline the new activities performed by pharmacists.

Method: Between March and September 2022, a survey was conducted along with 21 interviews and two focus groups with various professionals. The survey described prescribers' perceptions of collaborative practice, while the interviews explored them in greater depth and identified dominant themes. Pharmacists' interventions were compiled to illustrate the scope of the agreement.

Results: Three themes emerged: work organization, interpersonal relations, and the impact of EPAP implementation. The university setting as well as pharmacist trust and accessibility were among facilitating factors. The variety in types of communication channels used and the lack of understanding of each professional's role were among some of the barriers identified. Adjusting medication was the most frequent type of activity performed by pharmacists. Mental health was the health condition for which prescriptions were most frequently written.

Conclusion: The study demonstrates the favourable attitude among professionals towards pharmacists' prescribing authority, supported by a collaborative practice agreement. Implementation of the agreement is facilitated when there is a high level of trust between team members and when the pharmacist is present on a daily basis.

Keywords: interprofessional collaboration, advanced practice partnership agreement, pharmacy law, prescribing, ambulatory care, pharmaceutical care

Analyse descriptive de l'efficacité et de la toxicité de la dose de charge intraveineuse de digoxine à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval

Ève Masse¹⁻⁴, Pharm.D., M.Sc., Michel Germain^{3,4}, Pharm.D., M.Sc., BCCP, BCEMP, CLS, Marie-Sophie Lambert^{3,4}, B.Pharm., M.Sc., Jacinthe Leclerc^{5,6}, R.N., Ph.D., FAHA, Maude Lavallée⁷, R.N., M.Sc., Julie Méthot^{4,6,8}, B.Pharm., Ph.D., FOPQ

¹Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Pharmacienne résidente au moment de la rédaction, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada;

³Chargé(e) d'enseignement clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁴Pharmacien(ne), Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁵Professeure adjointe, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁶Chercheuse, Centre de recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁷Candidate au doctorat en sciences pharmaceutiques, Faculté de pharmacie, Université Laval et Centre de recherche, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁸Professeure titulaire et doyenne, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 22 mai 2024; Accepté après révision par les pairs le 13 novembre 2024

Résumé

Objectifs : Les objectifs de l'étude sont de déterminer la proportion de dose de charge de digoxine par voie intraveineuse associée à un contrôle satisfaisant de la fréquence cardiaque en contexte de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire, d'identifier les doses de charge suivies d'une digoxinémie et de déterminer les facteurs associés à l'efficacité et à la toxicité de la digoxine.

Méthode : Étude rétrospective descriptive de population longitudinale menée entre le 1^{er} mai 2019 et le 1^{er} mai 2023. Les variables comprenaient des données relatives au patient, à la prescription, ainsi qu'à l'innocuité et à l'efficacité de la digoxine.

Résultats : Des 170 doses de charge de digoxine par voie intraveineuse répertoriées, 38 ont été considérées efficaces. Près de la moitié d'entre elles ont été suivies d'une digoxinémie dans un délai moyen de 25,2 heures après la dernière administration. Les variables associées à l'efficacité étaient la fréquence cardiaque, la saturation en oxygène, la fréquence respiratoire et l'hospitalisation aux soins intensifs. Celles retenues pour la toxicité comprennent la pression artérielle systolique et l'hypermagnésémie avant l'administration ainsi qu'une hospitalisation aux soins intensifs.

Conclusion : Cette étude a permis de souligner une réponse modeste à une dose de charge de digoxine, soit un taux de contrôle satisfaisant d'environ 25 %. Les digoxinémies n'étaient pas effectuées de manière systématique et étaient faites trop tardivement après la dernière administration. Il a été possible d'établir des facteurs associés à l'efficacité et à la toxicité.

Mots clés : arythmie, digoxine, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, fréquence cardiaque, pharmacovigilance

Introduction

La fibrillation auriculaire (FA) et le flutter auriculaire (FLA) représentent les arythmies soutenues les plus prévalentes. Effectivement, selon les estimations, plus de 2 % des Canadiens en sont atteints¹. Ce sont deux conditions médicales ayant des répercussions importantes sur la qualité de vie, même en l'absence de symptômes^{2,3}. Par

exemple, les patients atteints présentent un risque de mortalité jusqu'à quatre fois plus élevé que ceux sans arythmie en ce qui a trait au risque thromboembolique et de dysfonctionnement ventriculaire².

La prise en charge des patients atteints de FA et de FLA constitue une part importante des interventions réalisées dans les systèmes de santé²⁻⁴. Selon les lignes directrices 2020 de la Société canadienne de cardiologie, il est estimé qu'au

Pour toute correspondance : Ève Masse, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, 2725, chemin Sainte-Foy, Québec (Québec) G1V 4G5, CANADA; Téléphone : 418 656-8711; Télécopieur : 418 656-4656; Courriel : eve.masse.iucpq@ssss.gouv.qc.ca

cours de l'année 2007-2008, plus de 8000 procédures d'un jour, 76 000 visites à l'urgence et 64 000 admissions en soins aigus ont eu lieu au Canada en lien avec ces comorbidités². Les coûts associés s'ajoutent à ceux de la pharmacothérapie et aux suivis médicaux, ainsi qu'aux coûts indirects liés, par exemple, aux absences du travail²⁻⁴. Il demeure donc primordial d'optimiser la prise en charge de ces patients pour ensuite limiter les coûts rattachés aux complications.

L'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de la FA et du FLA comporte de nombreux agents pharmacologiques, que ce soit pour le risque thromboembolique, la conversion en rythme sinusal et du contrôle de la réponse ventriculaire. La digoxine par voie orale (PO) ou intraveineuse (IV) fait partie de cet arsenal afin de contrôler la fréquence cardiaque (FC) chez les patients présentant une contre-indication ou un échec à l'utilisation des traitements de première intention²⁻⁶. Selon plusieurs publications, l'efficacité observée de la digoxine sur la réponse ventriculaire demeure modeste⁷⁻¹¹. De plus, cette molécule possède un indice thérapeutique étroit qui lui confère un risque de toxicité considérable¹⁰⁻¹⁸. Les symptômes d'une toxicité aiguë sont principalement de nature digestive, accompagnés d'hyperkaliémie, de digoxinémie supratherapeutique et de tout type d'arythmie. Une évaluation complète du patient et de ses facteurs de risque de toxicité est de mise avant l'administration de la digoxine afin de limiter le risque de toxicité potentiellement mortelle. Plusieurs facteurs de risque de toxicité ont été mentionnés dans la littérature, dont une dose initiale élevée, une digoxinémie élevée ou une insuffisance des organes d'élimination. En outre, plusieurs facteurs de risque augmentent la sensibilité du myocarde à la digoxine, comme un âge avancé, un faible poids, des troubles acido-basiques, des désordres électrolytiques, une hypoxie, une hypothyroïdie, la présence de maladies myocardiques ou pulmonaires, etc¹⁹⁻²¹. Enfin, les interactions médicamenteuses représentent un facteur de risque majeur de toxicité^{13,20-26}.

Lors de l'administration de digoxine, les doses de charge sont établies en fonction du poids du patient et varient habituellement entre 0,008 mg/kg et 0,012 mg/kg pour un maximum de 1,5 mg. Les doses sont habituellement divisées en trois fractionnements donnés à intervalle de 6 à 8 heures, afin de limiter le risque de toxicité aiguë. Le premier représente classiquement 50 % de la dose totale, tandis que les deux suivants, 25 %^{4,19}. Conformément à ce qu'on trouve dans la littérature, le suivi des digoxinémies après l'administration de l'agent est nécessaire dans une optique de surveillance des toxicités associées^{7,19,20,22,23,27}.

Les pharmaciens cliniciens pratiquant à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval (IUCPQ–UL) ont observé que, contrairement aux recommandations des lignes directrices en vigueur²⁻⁵, l'administration de digoxine IV en contrôle aigu de la FC demeure relativement fréquente, tandis que les posologies et suivis pharmacologiques ne sont pas uniformes. Cette variabilité dans les pratiques semble donc soumettre les patients à un risque d'effets indésirables liés à la toxicité.

L'objectif principal de ce projet est de déterminer la proportion de patients chez qui une dose de charge de digoxine IV a permis de contrôler la FC de façon satisfaisante

en contexte de FA ou de FLA. Le contrôle jugé satisfaisant a été défini par une FC inférieure à 110 battements par minute (bpm) accompagnée d'une stabilité hémodynamique 4 heures après l'administration de l'agent²⁻⁴. Il n'existe aucun consensus sur la définition de la stabilité hémodynamique dans la littérature. Aux fins de notre recherche, nous l'avons donc définie, en nous fiant à des opinions d'experts et à certains travaux méthodologiques, par une pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 90 mmHg, une saturation en oxygène (SpO₂) à l'air ambiant supérieure à 90 % et un état de conscience normal^{2,4,28,29}. L'étude comporte trois objectifs secondaires. Le premier est d'identifier les patients ayant eu un dosage sanguin de digoxine après la dose de charge IV. Le second est de déterminer les facteurs associés à l'efficacité et à la toxicité de la digoxine IV pour le contrôle de la FA ou du FLA. Ainsi, la présence de signes ou de symptômes de toxicité a été définie par la survenue de nausées ou de vomissements, d'arythmies à l'électrocardiogramme (ECG), d'une hyperkaliémie supérieure à 5 mmol/L ou d'une digoxinémie dépassant 12,8 nmol/L^{12,13,19-23,27}. Le dernier objectif consiste à décrire les autres traitements tentés ou contre-indiqués pour le contrôle de la FA ou du FLA.

Méthodologie

Devis, population et échantillon à l'étude

Afin de répondre aux objectifs de cette étude rétrospective, nous avons utilisé un devis descriptif de population longitudinale, entre le 1^{er} mai 2019 et le 1^{er} mai 2023. Un suivi a été assuré pendant l'hospitalisation pour observer l'évolution clinique des patients avant et après l'administration de la digoxine. La population cible correspond aux patients atteints de FA ou de FLA recevant de la digoxine en dose de charge IV pour le contrôle aigu de la FC. La population à l'étude regroupe les patients atteints de FA ou de FLA ayant reçu de la digoxine IV pour le contrôle de la FC à l'IUCPQ–UL pendant l'étude. Ainsi, tous les patients de 18 ans et plus ayant reçu au moins une dose de digoxine IV pour le contrôle de la réponse ventriculaire en FA ou en FLA ont été inclus à l'étude lorsque l'ordonnance était informatisée via le logiciel GesphaRx. Aucun critère d'exclusion n'a été appliqué à notre population puisque aucun critère clinique ne semblait justifier l'exclusion de données de l'analyse et ainsi la réduction de l'échantillon.

Collecte de données

La collecte de données par la pharmacienne résidente a duré pendant 4 semaines, soit du 12 juin au 14 juillet 2023. Elle a été complétée de manière rétrospective, soit après la fin de l'hospitalisation des participants à l'étude, à l'aide des logiciels GesphaRx et NumeRx ainsi que du dossier patient électronique dans CristalNet. Une autorisation a été obtenue du directeur des services professionnels de l'établissement, du comité d'éthique de la recherche du centre de recherche de l'IUCPQ–UL, ainsi que de la Commission d'accès à l'information du Québec. Les données ont été colligées à l'aide de REDCap, un logiciel de collecte de données.

Parmi les informations recueillies, notons les variables relatives au patient, à la prescription de la digoxine, ainsi qu'à l'innocuité et à l'efficacité de la digoxine. Les variables

relatives au patient ont permis d'établir le profil de la population à l'étude à l'aide d'informations telles que l'âge, le poids, la taille, le sexe biologique, les antécédents médicaux pertinents, les allergies ou les intolérances, la raison d'admission et le secteur d'hospitalisation. Les variables relatives à la prescription de la digoxine incluaient la dose de digoxine administrée, l'indication et les moments d'administration, le recours à d'autres options pharmacologiques pour le contrôle de la fréquence de manière chronique ou aiguë, la présence d'interactions médicamenteuses significatives, ainsi que les interventions du pharmacien consignées au dossier du patient. Les variables relatives à l'efficacité et à l'innocuité de la digoxine, quant à elles, sont les signes vitaux avant et 4 heures après l'administration, les facteurs de risque de toxicité établis dans la littérature et les indicateurs de toxicité. Les informations relatives à la présence d'un relai PO vers une option pharmacologique pour le contrôle de la fréquence de manière chronique et d'un traitement de la toxicité, le cas échéant, ont été recueillies.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été menées à l'aide du logiciel SAS version 9.2 avec l'accompagnement du biostatisticien du Centre de recherche de l'IUCPQ-UL. Des analyses descriptives ont été effectuées. Les données quantitatives ont été présentées par des mesures de tendance, de dispersion et par des proportions. Les données qualitatives sont exprimées en pourcentage. Des analyses de régression logistique pas-à-pas ont été utilisées afin d'identifier les variables prédisposant à l'efficacité et à la toxicité. Celles ayant un seuil significatif inférieur à 0,20 lors de la réalisation de tests univariés de Fisher ou du Khi carré ont été considérées candidates aux modèles multivariés. Les résultats statistiques ont été validés à l'aide des tests proposés par Hosmer-Lemeshow³⁰. Le seuil de significativité pour les modèles multivariés a été établi à une valeur *p* de 0,05.

Résultats

Caractéristiques des patients à l'étude

Pendant la période à l'étude, soit du 1^{er} mai 2019 au 1^{er} mai 2023, 180 doses de charge de digoxine ont été informatisées via GesphaRx. Parmi ces dernières, 163 patients ont réellement reçu de la digoxine par voie IV, dont 7 qui ont reçu plus d'une administration au cours de la période à l'étude. Par conséquent, un total de 170 administrations de dose de charge de digoxine IV a été inclus. Nous avons également observé que 13 patients recevaient des doses de charge s'échelonnant sur plus de 24 heures, ce qui constitue une pratique inhabituelle^{3,4}. Une variable a donc été ajoutée en cours de collecte de données pour repérer ces patients et évaluer si cette administration étendue dans le temps influençait l'efficacité ou la toxicité du traitement.

Les caractéristiques des patients à l'étude sont présentées dans le tableau I. La majorité, soit 60,0 %, était de sexe masculin. La moyenne d'âge était de 72 ans (72,3 ± 10,7 ans) et l'IMC moyen, de 30 kg/m² (29,7 ± 6,8 kg/m²). Quant aux antécédents médicaux pertinents, 55,9 % des patients étaient atteints de FA et 8,2 %, de FLA au moment de leur admission. De plus, 34,1 % présentaient une insuffisance cardiaque (IC)

avec fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) abaissée (inférieure à 40 %) et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) médian était de 57 mL/min/1,73 m² avec un écart interquartile de 37 mL/min/1,73 m². Finalement, la grande majorité (90,0 %) recevait de la digoxine IV pour le contrôle de la FC en contexte de FA.

Contrôle de la fréquence cardiaque

En fonction de la définition de contrôle satisfaisant de la FC établie précédemment, la digoxine aurait été efficace chez 38 patients, ce qui correspond à un taux d'efficacité de 25,3 % (tableau II). Il a, entre autres, été possible d'observer une FC moyenne pré-administration de 124 bpm et une FC moyenne 4 heures post-administration de 105 bpm. Des données manquantes ont mené à l'exclusion de 20 patients.

Caractéristiques de la prescription de digoxine

Le tableau III illustre la prescription de digoxine IV et le suivi pharmacologique observés au cours de l'étude. La dose moyenne de digoxine en 24 heures était d'environ

Tableau I. Caractéristiques de la population à l'étude

Caractéristiques	n = 170
Hommes, n (%)	102 (60,0)
Âge (années), M (ET)	72,3 (10,7)
Poids (kg), M (ET)	83,2 (20,6)
IMC (kg/m ²), M (ET)	29,7 (6,8)
Antécédents médicaux, n (%)	
Fibrillation auriculaire	95 (55,9)
Flutter auriculaire	14 (8,2)
IC avec FEVG abaissée (< 40 %)	58 (34,1)
IC avec FEVG modérément réduite (40-50 %)	17 (10,0)
IC avec FEVG préservée (> 50 %)	10 (5,9)
MCAS	78 (45,9)
MVAS	28 (16,5)
MPOC	24 (14,1)
Diabète	55 (32,4)
Hypertension	112 (65,9)
Dyslipidémie	95 (55,9)
IRC (DFGe < 15 mL/min/1,73m ²)	1 (0,6)
IRC DFGe 15-29 mL/min/1,73m ²)	8 (4,7)
IRC (DFGe 30-49 mL/min/1,73m ²)	12 (7,1)
IH	3 (1,8)
Hypothyroïdie	28 (16,5)
Hyperthyroïdie	2 (1,2)
DFGe (mL/min/1,73m ²), Me (EI)	57 (37)
Indication d'administration, n (%)	
Fibrillation auriculaire	153 (90,0)
Flutter auriculaire	17 (10,0)

Abréviations : DFGe; débit de filtration glomérulaire estimé; ET : écart type; EI: écart interquartile; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; IC : insuffisance cardiaque; IH : insuffisance hépatique; IMC : indice de masse corporelle; IRC : insuffisance rénale chronique; M : moyenne; MCAS : maladie coronarienne athéroscléreuse; Me : médiane; MPOC : maladie pulmonaire obstructive chronique; MVAS : maladie vasculaire athéroscléreuse

0,50 mg ($0,51 \pm 0,25$), tandis que celle en fonction du poids était de 0,010 mg/kg. 55,9 % des doses de charge n'ont pas été fractionnées, tandis que les autres ont été prescrites en 2 à 4 fractionnements. Un dosage sanguin de digoxine a suivi 49,4 % des doses de charge. Le délai moyen entre la dernière administration et le dosage sanguin était de 25,2 heures, et la valeur médiane de digoxinémie était de 1,40 nmol/L. À noter que la valeur de digoxinémie médiane a été utilisée considérant des valeurs ne répondant pas à une distribution normale.

Facteurs associés à l'efficacité et à la toxicité

Le tableau II illustre les modèles multivariés associés de manière significative à l'efficacité et à la toxicité de la digoxine IV grâce aux régressions logistiques pas-à-pas. Les variables évaluées ayant une possible influence sur l'efficacité de la digoxine IV et qui étaient significatives lors des tests univariés de Fisher ou du Khi carré sont : des antécédents médicaux de FA (Rapport de cotes [RC] : 2,64; Intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 1,13 – 6,45, $p = 0,0231$), le relai PO vers l'amiodarone (RC : 3,13; IC 95 % : 1,31 – 7,37, $p = 0,0055$), l'absence de relai PO vers une pharmacothérapie chronique (RC : 0,20; IC 95 % : 0,02 – 0,90, $p = 0,0249$), la FC pré-administration (RC : 0,96; IC 95 % : 0,94 – 0,98, $p = 0,0002$), la SpO₂ pré-administration (RC : 1,28; IC 95 % : 1,09 – 1,52, $p = 0,0020$), la fréquence respiratoire (FR) pré-administration (RC : 0,88; IC 95 % : 0,80 – 0,97, $p = 0,0062$), la magnésémie post-administration (RC : 0,01; IC 95 % : < 0,01 – 0,81, $p = 0,0384$) et une hospitalisation aux soins intensifs (RC : 0,352; IC 95 % : 0,16 – 0,79, $p = 0,0091$). Toutefois, puisque seulement 38 patients ont présenté un contrôle satisfaisant et qu'il manquait certaines données chez 20 patients pour établir le contrôle observé, seulement quatre variables ont été incluses dans l'analyse multivariée : la FC, la SpO₂, la FR pré-administration et l'hospitalisation aux soins intensifs, qui ont contribué de façon statistiquement significative à l'efficacité de la digoxine IV.

Quant à la toxicité de la digoxine IV, 73 patients (48,7 %) ont présenté au moins un signe ou un symptôme de toxicité. Parmi les signes et symptômes de toxicité répertoriés, 14,8 % des doses de charge ont été suivies de nausées, 3,0 % de vomissements, 35,3 % d'arythmies à l'ECG, et 3,0 % d'hyperkaliémies supérieures à 5 mmol/L. Aucune digoxinémie n'a dépassé 12,8 nmol/L. Il est à noter que chez 20 patients, les données disponibles n'étaient pas suffisantes pour conclure à l'absence ou à la présence de ces signes et symptômes de toxicité. Ils ont donc été exclus des analyses subséquentes. Les variables ayant influencé le risque de toxicité et ayant une significativité statistique sont : l'âge (RC : 1,04; IC 95 % : 1,00 – 1,07, $p = 0,0246$), le relai PO vers un bêta-bloquant (RC : 2,14; IC 95 % : 1,04 – 4,44, $p = 0,0301$), le relai PO vers un bloquant des canaux calciques non-dihydropyridiniques (BCC non-DHP) (RC : 5,95; IC 95 % : 1,19 – 47,26, $p = 0,0153$), la PAS pré-administration (RC : 1,02; IC 95 % : 1,00 – 1,04, $p = 0,0324$), l'hypermagnésémie pré-administration (RC : 0,15; IC 95 % : 0,03 – 0,72, $p = 0,0124$), la présence d'un état de conscience altéré pré-administration (RC : 0,45; IC 95 % : 0,20 – 1,00, $p = 0,0463$) et une hospitalisation aux soins intensifs (RC : 0,26; IC 95 % : 0,13 – 0,53, $p = 0,0003$). Les variables s'étant révélées significatives après les analyses multivariées correspondent à la PAS pré-administration, l'hypermagnésémie pré-administration et une hospitalisation aux soins intensifs.

Autres options pharmacologiques

Enfin, le tableau IV illustre les différents essais pharmacologiques antérieurs pour le contrôle de la FC en phase aiguë et les contre-indications à l'utilisation d'une autre option pharmacologique. Les patients présentant une allergie ou une intolérance totalisaient 11,8 %, et ceux ayant une FEVG inférieure à 40 %, 34,1 %, ce qui limitait les options pharmacologiques de première intention. De plus, 102 doses de charge de digoxine ont été précédées d'au moins une administration de thérapie PO, tandis que 135

Tableau II. Variables associées à l'efficacité et à la toxicité d'une dose de charge de digoxine administrée par voie intraveineuse

Modèle multivarié associé à l'efficacité				
Variables indépendantes	Inefficace <i>n</i> = 112	Efficace <i>n</i> = 38	RC (IC 95 %)	Valeur <i>p</i>
Fréquence cardiaque pré-administration (bpm), M (ET)	128,8 (17,1)	116,5 (18,9)	0,96 (0,94-0,98)	0,0002
SpO ₂ pré-administration (%), M (ET)	94,2 (2,8)	95,8 (2,3)	1,28 (1,09-1,52)	0,0020
Fréquence respiratoire pré-administration (rpm), M (ET)	22,6 (5,6)	19,4 (4,3)	0,88 (0,80-0,97)	0,0062
Hospitalisation aux soins intensifs, <i>n</i> , (%)	65 (58,0)	12 (31,6)	0,35 (0,16-0,79)	0,0091
Modèle multivarié associé à la toxicité				
Variables indépendantes	Aucune toxicité <i>n</i> = 77	Présence de toxicité <i>n</i> = 73	RC (IC 95 %)	Valeur <i>p</i>
PAS pré-administration (mmHg), M (ET)	108,9 (21,8)	116,2 (19,6)	1,02 (1,00-1,04)	0,0324
Hypermagnésémie pré-administration <i>n</i> , (%)	13 (86,7)	2 (13,3)	0,15 (0,03-0,72)	0,0124
Hospitalisation aux soins intensifs, <i>n</i> , (%)	50 (64,9)	27 (37,0)	0,26 (1,13-0,53)	0,0003

Abréviations : bpm : battement par minute; ET : écart type; h : heures; M : moyenne; PAS : pression artérielle systolique; rpm : respiration par minute; SpO₂ : saturation en oxygène

ont été précédées d'au moins une administration d'un traitement IV pour le contrôle aigu de la réponse ventriculaire.

Discussion

L'objectif principal de l'étude était de déterminer la proportion de patients chez qui l'administration d'une dose de charge de digoxine IV a permis d'atteindre un contrôle satisfaisant de la réponse ventriculaire. À notre connaissance, peu d'études récentes ont cherché à établir le profil d'efficacité de cette molécule, particulièrement lors d'une utilisation en contexte aigu⁷⁻¹³. Plus précisément, aucune étude recensée n'a permis de déterminer l'efficacité de la digoxine en dose de charge IV pour le contrôle de la réponse ventriculaire. Deux études randomisées contrôlées publiées en 1997 ont cependant évalué l'efficacité de la digoxine IV dans le contrôle aigu de FA et de FLA^{7,8}. Ces études tentaient surtout d'établir le taux de conversion en rythme sinusal attribuable à l'administration de l'agent. Toutefois, il est connu que la digoxine permet un contrôle de la FC sans entraîner la conversion en rythme sinusal^{1,3,7,21}. Ces données cliniques sont donc peu utiles dans le contexte actuel. Cependant, ces études ont montré que la digoxine pouvait réduire de façon significative la FC comparativement au placebo, mais avec une efficacité nettement inférieure à celle des bêta-bloquants.

Dans le même ordre d'idées, une méta-analyse de 2018 sur le recours à la digoxine en cas de FA ou de FLA a conclu à une diminution de la FC moyenne d'environ 12 bpm dans les 6 heures suivant l'administration IV¹⁰. Ces résultats concordent avec ceux de notre étude. En effet, comme nous l'avons mentionné précédemment, une réduction moyenne de la FC de 19 bpm a été observée 4 heures après l'administration de la digoxine.

Par ailleurs, une étude de cohorte rétrospective publiée en janvier 2023 avait comme objectif d'analyser le taux d'échec au contrôle de réponse ventriculaire et la toxicité en fonction

de la dose de digoxine selon le poids idéal¹¹. Ils ont constaté un taux d'échec au traitement de 38 à 50 % dans leur population. Il est à noter que leur définition d'échec au traitement correspondait à un minimum de deux mesures de FC supérieures à 110 bpm dans les 48 heures suivant l'administration de digoxine. Nous avons réussi à établir un taux d'efficacité de 25,3 % en fonction de notre définition de contrôle satisfaisant de la réponse ventriculaire. Toutefois, aucune cible claire n'est précisée dans la littérature. Par conséquent, nous ne sommes pas en mesure de corrélérer ce résultat avec d'autres publiés. Il est ainsi difficile de conclure qu'une telle proportion d'efficacité est reproductible et généralisable. Certains facteurs non pharmacologiques qui n'ont pas été collectés auraient pu influencer le contrôle de la fréquence cardiaque indépendamment de l'administration de digoxine, dont la réduction de la douleur ou la prise en charge d'une maladie concomitante. Finalement, comme la majorité des patients avaient reçu d'autres agents pour le contrôle de la FC préalablement, parfois de façon rapprochée de la digoxine, il est impossible d'exclure la possibilité que l'efficacité découverte soit due à d'autres agents ou à l'association de ces derniers.

Le premier objectif secondaire consistait à identifier les patients ayant eu un dosage plasmatique de digoxine après l'administration. C'est le cas de près de la moitié des patients (49,4 %). Cependant, le délai moyen pour ce prélèvement sanguin était d'environ 25 heures (25,2 ± 20,1) après la dernière administration, tandis que la digoxinémie médiane était de 1,40 nmol/L. Lors de la réalisation de digoxinémie post-administration d'une dose de charge de digoxine IV,

Tableau IV. Description des options thérapeutiques tentées ou contre-indiquées avant l'administration de la digoxine

Conditions	n = 170
Allergie ou intolérance aux options pharmacologiques, n (%)	20 (11,8)
Bêta-bloquant	3 (1,8)
BCC non-DHP	1 (0,6)
Amiodarone	16 (9,4)
Contre-indication aux BCC non-DHP, n (%)	
FEVG < 40%	58 (34,1)
Prise chronique d'une option pharmacologique, n (%)	
Bêta-bloquant	93 (54,7)
BCC non-DHP	19 (11,2)
Amiodarone	5 (2,9)
Digoxine	11 (6,5)
Pharmacothérapie aiguë (PO), n (%)	
Bêta-bloquant	64 (37,7)
BCC non DHP	13 (7,7)
Amiodarone	29 (17,1)
Pharmacothérapie aiguë (IV,) n (%)	
Bêta-bloquant	27 (15,8)
BCC non-DHP	17 (10,0)
Amiodarone	102 (60,0)

Abréviations : BCC non-DHP : bloquant des canaux calciques de type non dihydropyridinique; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; PO : per os ou par voie orale; IV : intraveineuse

Tableau III. Description de la prescription et du suivi des concentrations plasmatiques de digoxine après son administration

Caractéristiques	n = 170
Dose de digoxine en 24 h (mg), M (ET)	0,510 (0,250)
Dose de digoxine/kg en 24 h (mg/kg), M (ET)	0,010 (0)
Présence de fractionnement de dose, n (%)	75 (44,1)
Nombre de fractionnements, n (%)	
1	95 (55,9)
2	40 (23,5)
3	30 (17,6)
4	5 (2,9)
Dose de charge administrée en plus de 24 h, n (%)	13 (7,6)
Présence de digoxinémie, n (%)	84 (49,4)
Valeur de digoxinémie (nmol/L), Me (El)	1,40 (0,85)
Délai entre la dernière administration de digoxine et le prélèvement sanguin (h), M (ET)	25,2 (20,1)

Abréviations : El : écart interquartile; ET : écart type; h : heures; M : moyenne; Me : médiane

l'intention initiale est de détecter une valeur supra-thérapeutique et d'anticiper ou d'identifier une toxicité¹⁹. Par conséquent, il n'existe pas de cible de traitement claire dans la littérature. Toutefois, les consensus d'experts recommandent de viser une digoxinémie inférieure à 1,50 nmol/L environ 6 heures après l'administration^{6,12,18,19,27}. Dans le cas de notre étude, il est difficile d'évaluer les valeurs de digoxinémie mesurées. En effet, comme le délai moyen de la mesure dépasse grandement les 6 heures recommandées après l'administration, il aurait été attendu d'observer des digoxinémies inférieures. Cependant, cette valeur est influencée par plusieurs facteurs non pris en compte, comme l'instauration de digoxine PO en contrôle chronique de la FC (47 patients) ou le fractionnement de la dose de charge au-delà de 24 heures (13 patients). En outre, la dose selon le poids en 24 heures est, en moyenne, de 0,010 mg/kg, ce qui correspond à l'intervalle posologique suggéré par les lignes directrices des différentes organisations de cardiologie^{4,19}. Néanmoins, nous supposons que si les prélèvements avaient été effectués dans le délai recommandé, les digoxinémies auraient possiblement été supratherapeutiques, suggérant des doses de charge globalement trop élevées. En bref, l'estimation des digoxinémies suivant une dose de charge IV est très complexe, particulièrement si on tient compte de la cinétique imprévisible de cet agent, ce qui renforce la pertinence du suivi des concentrations plasmatiques par les cliniciens.

Le second objectif secondaire prévoyait l'identification des facteurs associés à l'efficacité et à la toxicité. En premier lieu, pour les facteurs associés à l'efficacité de la dose de charge de digoxine IV, le taux de réponse plutôt modeste obtenu dans notre étude limite l'élaboration d'un modèle multivariable étoffé. Un échantillon de population plus important aurait probablement été nécessaire pour établir une relation avec plusieurs variables peu représentées dans notre population. Aussi, une plus grande taille de l'échantillon aurait peut-être permis d'écarter certaines variables. Par exemple, la valeur de magnésémie post-administration était associée de manière significative à l'efficacité, selon nos analyses. Toutefois, l'intervalle de confiance très large indique une imprécision de notre mesure. Il aurait donc été pertinent d'évaluer plus de patients pour voir si cette variable demeurerait significative, particulièrement quand on considère la difficulté à juger de son influence clinique. En effet, la valeur de magnésium sanguin post-administration est probablement peu cliniquement significative pour prévoir la réponse à la digoxine. Tout compte fait, les variables identifiées correspondent à ce qui était attendu. En effet, les trois premières variables significatives, associées à l'état du patient avant l'administration, permettent de comprendre que plus l'état du patient est stable et plus ses paramètres hémodynamiques sont près de la cible, plus un contrôle satisfaisant de la réponse ventriculaire à la suite de l'administration de digoxine IV est probable. Compte tenu de l'effet modeste de la digoxine IV sur la FC en phase aiguë de FA ou de FLA, il est raisonnable de croire que les fréquences cardiaques initialement plus près de la cible établie seront plus faciles à contrôler. Pour ce qui est de l'hospitalisation aux soins intensifs, il est complexe d'établir des liens de causalité. En effet, les unités de soins intensifs à l'IUCPQ-UL regroupent des patients de plusieurs clientèles, médicales et chirurgicales, hospitalisées pour des diagnostics

très variés. Néanmoins, on peut penser que l'instabilité clinique de ces patients limite l'efficacité d'un agent ayant une efficacité initialement modeste. Par conséquent, nos résultats semblent indiquer une efficacité supérieure de la digoxine lors d'une administration chez les patients dont l'état clinique et hémodynamique est plus stable.

En second lieu, pour ce qui est de l'identification des facteurs associés à la toxicité, plusieurs variables dans la littérature ne se sont pas révélées significatives à la suite de nos analyses, comme l'âge des patients. On peut penser que cet élément n'a pas été significatif en raison de la moyenne d'âge élevée de nos patients. Effectivement, il a pu être difficile d'établir une relation avec une majorité de patients de plus de 70 ans. Aussi, plusieurs antécédents médicaux associés à une hausse de la toxicité dans la littérature n'ont pas été significatifs dans notre population. L'insuffisance rénale chronique, particulièrement terminale, était peu représentée (1 patient), ce qui n'a pas permis d'en évaluer l'effet. On peut supposer que les cliniciens étaient plus prudents en cas d'insuffisance rénale en raison du risque d'accumulation important, ce qui expliquerait l'absence de différence identifiée pour les patients avec un DFG abaissé chez ceux ayant présenté une toxicité. Quant aux autres variables associées à la toxicité dans la littérature, telles que l'obésité, les troubles électrolytiques et acido-basiques, une cohorte plus importante aurait possiblement permis d'évaluer de manière plus juste leur contribution, si on considère la faible proportion de certaines valeurs de laboratoire, les données manquantes fréquentes et la population assez homogène de notre étude^{11,24,31,32}. Par ailleurs, pour ce qui est des variables significatives sur le plan statistique, notons la présence de relai PO vers un bêta-bloquant ou un BCC non-DHP. Cette relation nous semble difficilement explicable. Un biais d'indication est possible quand on prévoit un relai PO vers un autre agent que la digoxine lors de toxicités constatées à la suite de l'administration IV de l'agent à l'étude. Par conséquent, la toxicité ne serait pas associée au relai PO, mais ce dernier en serait plutôt une manifestation. On pourrait penser que le relai vers un BCC non-DHP causerait une interaction médicamenteuse pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de digoxine associée à une plus grande toxicité. Néanmoins, il s'agit d'une hypothèse difficile à confirmer dans notre étude rétrospective.

Parmi les facteurs associés à la toxicité, la PAS pré-administration a été associée à une toxicité lorsqu'elle était plus élevée. Il est difficile d'émettre une hypothèse quant à la raison de cette association. Le rapport de cotes est toutefois très près de la valeur nulle. Il serait donc pertinent de réévaluer cet élément avec une cohorte plus importante afin de bien comprendre l'association. La présence d'hypermagnésémie pré-administration semblait, quant à elle, protéger de la toxicité, tout comme l'hospitalisation aux soins intensifs. Ces deux éléments peuvent être associés à d'autres interventions médicales dans la prise en charge des patients en phase aiguë de FA ou de FLA. Bien que cette information n'ait pas été collectée durant cette étude, certains cliniciens prescrivent des doses IV de magnésium pour des arythmies réfractaires ou pour d'autres indications en contexte aigu, ce qui pourrait expliquer une magnésémie plus élevée chez certains patients. En outre, un patient aux

soins intensifs fait l'objet d'une surveillance médicale accrue et constante, notamment des valeurs de laboratoire et des paramètres vitaux, ce qui permet d'anticiper une toxicité. Par conséquent, cet élément pourrait expliquer pourquoi les patients aux soins intensifs semblaient présenter moins de toxicité que ceux hospitalisés ailleurs dans le centre hospitalier. Bref, à la lumière de ces résultats, on peut avancer que la manifestation de toxicité à la suite d'une administration de digoxine IV est globalement imprévisible, d'où l'importance de faire preuve de prudence lors de la prescription de cet agent, particulièrement à une clientèle vulnérable.

Le dernier objectif secondaire consistait à identifier les patients ayant reçu d'autres traitements avant l'administration de digoxine ou ceux ayant des contre-indications à ces derniers. Comme mentionné ci-haut, la majorité des patients ont reçu des options pharmacologiques de première intention PO ou IV avant l'administration de digoxine. De plus, plusieurs présentaient une contre-indication à l'une ou plusieurs options de première intention, que ce soit en raison d'intolérances antérieures ou d'une FEVG réduite. On s'attendait à ce dernier élément étant donné la forte proportion de patients atteints d'IC avec FEVG abaissée fréquentant notre établissement de santé. Selon les résultats obtenus, on peut conclure que les cliniciens prescrivant la digoxine à l'IUCPQ-UL dans le contexte de contrôle aigu de la FC en FA ou en FLA l'utilisent majoritairement en dernier recours, conformément aux recommandations des lignes directrices.

Limites de l'étude

Notre étude comporte néanmoins quelques limites qu'il est pertinent d'énoncer. Tout d'abord, malgré tous nos efforts pour procéder à une collecte rigoureuse de données, le devis descriptif rétrospectif introduit inévitablement un biais d'information. En effet, plusieurs éléments n'étaient pas consignés dans les dossiers électroniques des patients, comme en témoignent les 20 enregistrements exclus des analyses associées à la toxicité et à l'efficacité pour cause de données manquantes. Cette exclusion correspond à une diminution de plus de 10 % de notre population pour l'analyse des résultats du second objectif secondaire, ce qui nous semble significatif. Plusieurs variables autres que celles associées aux définitions de toxicité et d'efficacité se sont révélées complexes à recueillir, comme les interventions des pharmaciens qui étaient colligées de manière inégale en fonction de l'intervenant. Par ailleurs, notons l'utilisation d'une définition de la stabilité hémodynamique basée sur différents articles et des opinions d'experts. Par conséquent, comme cette définition ne fait pas consensus dans la littérature et que certains facteurs en cause ont pu être influencés par d'autres conditions physiques du patient, il est possible que l'efficacité ait été estimée de manière inadéquate. La définition de la toxicité aiguë de la digoxine ne fait pas consensus non plus dans la littérature. Par exemple, l'utilisation du seuil de digoxinémie à 12,8 nmol/L permet de repérer les digoxinémies franchement toxiques. Toutefois, considérant le fait que des événements indésirables liés à la digoxine peuvent se produire à des niveaux nettement inférieurs, la modification du seuil critique utilisé aurait peut-être abouti en un résultat différent.

Une autre limite constatée est un biais de sélection puisque la seule manière de repérer les patients ayant reçu le traitement se base sur l'informatisation de l'ordonnance dans GesphaRx. Ainsi, certains patients n'ont probablement pas été inclus dans l'étude, même s'ils répondaient aux autres critères de la population à l'étude. La non-consignation des ordonnances dans GesphaRx est possible notamment lors de prescription en dehors des heures d'ouverture de la pharmacie, car l'accès aux médicaments dans les cabinets automatisés décentralisés est déverrouillé.

Il est aussi possible que l'absence d'analyse pharmacologique par le pharmacien augmente le risque d'interactions médicamenteuses significatives et de dose initiale inadéquate et diminue le nombre de suivis des digoxinémies. Ce biais de sélection pourrait réduire la proportion de patients présentant ces facteurs de risque de toxicité dans l'étude, limitant la représentativité de la pratique lorsque le pharmacien ne prodigue pas de soins pharmaceutiques.

Ensuite, la généralisation externe semble constituer une certaine limite. En effet, la population étudiée ne correspond pas nécessairement à celle d'autres centres hospitaliers de la région considérant que la clientèle de l'IUCPQ-UL présente globalement des atteintes cardiaques plus sévères pouvant influencer différemment la réponse aux traitements. Il sera donc pertinent que les autres centres hospitaliers comparent leur population à la nôtre avant d'extrapoler les résultats, particulièrement quant à l'objectif primaire et au second objectif secondaire de l'étude. Aussi, les professionnels pratiquant en centre tertiaire ont une expertise plus pointue ce qui a pu influencer la prise en charge globale. Il est possible de croire que les habitudes de prescription, par exemple quant aux doses de digoxine, au nombre de fractionnements et aux autres options pharmacologiques tentées soient propres à l'IUCPQ-UL.

Conclusion

Cette étude a permis de montrer que la réponse à la dose de charge de digoxine IV à l'IUCPQ-UL était plutôt modeste, soit un taux de contrôle satisfaisant d'environ 25 %. Moins de la moitié des patients ont fait l'objet d'un suivi des concentrations plasmatiques de digoxine. Malgré un délai d'environ 25 heures entre la dernière administration et le prélèvement sanguin, les valeurs de digoxinémie mesurées étaient globalement à la limite supérieure de la valeur sécuritaire recommandée. Ces données pourraient suggérer des concentrations plasmatiques supratherapeutiques si elles avaient été mesurées au bon moment. Il faut souligner que ce suivi pharmacologique n'était pas systématique et qu'il avait lieu trop tardivement après la dernière administration de digoxine. L'étude a permis de suggérer des variables associées à l'efficacité et à la toxicité de la dose de charge de digoxine. Globalement, les patients dont l'état était le plus stable semblaient répondre de manière plus satisfaisante. Toutefois, la corrélation clinique de ces associations est complexe à établir, suggérant une réponse et une toxicité imprévisibles. Il est donc d'autant plus important de faire preuve de prudence lors du recours à la dose de charge de digoxine IV. Il a aussi été possible d'établir que la digoxine est généralement le traitement de dernier recours des prescripteurs à l'IUCPQ-UL. Les

résultats de cette étude pourront aider les médecins et les pharmaciens, particulièrement ceux des centres tertiaires de cardiologie, à optimiser l'administration et le suivi de la digoxine IV dans le but d'en améliorer l'efficacité et d'en limiter la toxicité. Dans l'avenir, une collecte de données prospective permettrait de limiter le biais d'information qui a complexifié l'identification des signes et symptômes de toxicité. Elle permettrait également aux cliniciens de cibler les patients chez qui le risque de toxicité est le plus élevé à la suite de l'administration de digoxine IV et ainsi d'optimiser les soins aux patients en phase aiguë de FA ou de FLA.

Financement

Les auteurs n'ont déclaré aucun financement lié au présent article.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE sur la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Julie Méthot est membre du comité de rédaction de *Pharmactuel*. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun autre conflit d'intérêts lié au présent article.

Références

- Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res* 2014; 114:1453-68.
- Andrade JG, Aguilar M, Atzema C, Bell A, Cairns JA, Cheung CC et coll. The 2020 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society comprehensive guidelines for the management of atrial fibrillation. *Can J Cardiol* 2020;36:1847-948.
- January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr. et coll. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014;130:e199-267.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomstrom-Lundqvist C et coll. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373-498.
- January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr. et coll. 2019 AHA/ACC/HRS Focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140:125-51.
- Volgman AS, Nair G, Lyubarova R, Merchant FM, Mason P, Curtis AB et coll. Management of atrial fibrillation in patients 75 years and older: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:166-79.
- The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation Trial Group. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation: Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. *Eur. Heart J* 1997;18:649-54.
- Jordaens L, Trouerbach J, Calle P, Tavernier R, Derycke E, Vertongen P et coll. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997;18:643-8.
- Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJ, Ols-hansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;388:818-28.
- Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, Feinberg J, Gluud C, Jakobsen JC. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* 2018;13:e0193924.
- Clark JL, Jacobs JA, Watanabe AH, Catino AB, Dechand JA. Evaluation of safety and efficacy of intravenous digoxin loading doses based on ideal body weight. *Ann Pharmacother* 2023;10600280221146530.
- Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, Leonardi S, Thomas L, Wojdyla DM et coll. Digoxin and mortality in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1063-74.
- Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K. Digoxin: Pharmacology and toxicology—A review. *Environ Toxicol Pharmacol* 2020;79:103400.
- Group TDI. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Eng J Med* 1997;336:525-33.
- Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-8.
- Ouyang AJ, Lv YN, Zhong HL, Wen JH, Wei XH, Peng HW et coll. Meta-analysis of digoxin use and risk of mortality in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2015;115:901-6.
- Adams KF, Jr., Butler J, Patterson JH, Gattis Stough W, Bauman JL, van Veldhuisen DJ et coll. Dose response characterization of the association of serum digoxin concentration with mortality outcomes in the Digitalis Investigation Group trial. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1072-81.
- Hamel C, Leblanc M, Van Acker Dugas A. Digoxine pour les patients atteints de fibrillation auriculaire et mortalité. *Pharmactuel* 2019;52: 196-200.
- IUCPQ-UL. Guide d'administration intraveineuse des drogues critiques, 13^e édition. Digoxine (Lanoxin) (2022).
- Centre antipoison du Québec. Guide canadien des antidotes 2017. Anticorps spécifique de la digoxine (2022). [en ligne] <https://www.ciusss-capitalenationale.gouv.qc.ca/antidotes/anticorps-specifique-de-la-digoxine> (site visité le 18 novembre 2023).
- Benowitz NL. Digoxin and other cardiac glycosides. Dans : Olson KR, Anderson IB, Benowitz NL, Blanc PD, Clark RF, Kearney TE et coll., rédacteurs. *Poisoning & Drug Overdose*, 7^e éd. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
- Patel K, Wright P. Digoxin monitoring and toxicity management. *Pharm J* 2023;310.
- Dubuc A. Intoxication à la digoxine. *Pharmactuel* 2000;33:17-20.
- Institute of Biomedicine, Department of Pharmacology, Turku University, Clinical Pharmacokinetics of digoxin. Dans: *Clinical pharmacokinetics*. 2^e éd. Turku: ADIS Press; 1977. p. 1-16.
- Belz GG, Doering W, Munkes R, Matthews J. Interaction between digoxin and calcium antagonists and antiarrhythmic drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:410-7.
- Verschraagen M, Koks CHW, Schellens JHM, Beijnen JH. P-glycoprotein system as a determinant of drug interactions: The case of digoxin-Verapamil. *Pharmacol Res* 1999;40: 301-6.
- Ferrari F, Santander I, Stein R. Digoxin in atrial fibrillation: An old topic revisited. *Curr Cardiol Rev* 2020;16:141-6.
- Sevransky J. Clinical assessment of hemodynamically unstable patients. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:234-8.
- Elbers PW, Prins WB, Plokker HW, van Dongen EP, van Iterson M, Ince C. Electrical cardioversion for atrial fibrillation improves microvascular flow independent of blood pressure changes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2012;26:799-803.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2^e éd. New York: John Wiley & Sons; 2000. 375 p.
- Erstad BL. Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med* 2004;30:18-32.
- Abernethy DR, Greenblatt DJ, Smith TW. Digoxin disposition in obesity: Clinical pharmacokinetic investigation. *Am Heart J* 1981;102: 740-4.

Descriptive analysis of the effectiveness and toxicity of of digoxin intravenous loading dose at the IUCPQ-UL (Quebec Heart and Lung Institute)

Summary

Objectives: To determine the proportion of cases of digoxin intravenous loading dose associated with satisfactory rate control in patients with atrial fibrillation or atrial flutter, to identify cases where digoxin levels were drawn following loading, and to determine factors associated with digoxin effectiveness and toxicity.

Method: Longitudinal population-based descriptive retrospective study conducted between May 1, 2019, and May 1, 2023. Variables included data related to patient, prescribing, and digoxin safety and effectiveness data.

Results: Of the 170 intravenous digoxin loading doses identified, 38 were considered effective. In nearly half of these cases, digoxin levels were drawn within a mean time of 25.2 hours after the last dose. Variables associated with effectiveness were heart rate, oxygen saturation, respiratory rate, and admission to intensive care. Toxicity associated variables included systolic blood pressure and hypermagnesemia prior to digoxin administration as well as admission to intensive care.

Conclusion: This study demonstrated a modest response to a digoxin intravenous loading dose, with a satisfactory rate control of around 25%. Digoxin levels were not routinely drawn and were performed too late after the last dose. Factors associated with effectiveness and toxicity were identified.

Keywords: arrhythmia, digoxin, atrial fibrillation, atrial flutter, heart rate, pharmacovigilance

Acidocétose euglycémique attribuable aux inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 : savoir la prévenir, la reconnaître et la traiter

Camille Coutu¹, Pharm.D., Élisabeth Gaudreau¹, Pharm.D., Lynette Israilian¹, Pharm.D., Joëlle Latreille¹, Pharm.D., Viviane Lavigne², Pharm.D., M.Sc.

¹Candidate au Pharm.D. au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Institut de cardiologie de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 4 juin 2024; Accepté après révision par les pairs le 29 novembre 2024

Résumé

Objectif : L'objectif du présent article est de discuter d'un effet indésirable rare, mais grave des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2), soit l'acidocétose euglycémique. Nous passerons aussi en revue sa physiopathologie, sa détection, sa prise en charge et sa prévention.

Sources des données et sélection des études : Une revue de la littérature scientifique publiée entre 2010 et 2024 dans des bases de données telles que PubMed et Google Scholar a été effectuée en utilisant et en reliant des mots clés comme *diabetic ketoacidosis, diagnosis, euglycemic ketoacidosis, iSGLT2, management, non-diabetic ketoacidosis, normoglycemic ketoacidosis, prevention, SGLT2 inhibitors, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*.

Revue du sujet traité : L'acidocétose euglycémique présente un défi diagnostique. De multiples facteurs précipitants associés à l'état de santé, aux habitudes de vie et à la prise concomitante de certains médicaments peuvent prédisposer au développement d'une acidocétose euglycémique. Le traitement hospitalier de l'acidocétose euglycémique repose sur trois axes principaux, soit la réplétion liquidienne, la correction de l'acidocétose et la prévention des hypoglycémies. La surveillance des cétones pourrait permettre une détection précoce de l'acidocétose euglycémique en contexte post-opératoire. La gestion des jours de maladie est un élément crucial à discuter avec les patients pour prévenir les acidocétoses euglycémiques attribuables aux iSGLT2.

Conclusion : Le pharmacien, qu'il pratique en milieu hospitalier ou communautaire, joue un rôle clé dans la prise en charge globale de l'acidocétose euglycémique liée aux iSGLT2.

Mots clés : acidocétose euglycémique, canagliflozine, dapagliflozine, diagnostic, empagliflozine, iSGLT2, prévention

Introduction

Au Québec, trois inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (iSGLT2) sont disponibles : la canagliflozine, la dapagliflozine et l'empagliflozine. Selon des données de Santé Canada, le nombre de réclamations pour les iSGLT2, autant dans les régimes d'assurances publics que privés, a augmenté d'environ 1,5 fois en 2021 par rapport à 2017¹. L'engouement pour ces molécules provient entre autres de leurs multiples bienfaits cardiovasculaires et rénaux ainsi que de la réduction du taux d'hospitalisation de la population atteinte d'insuffisance cardiaque. Ces molécules entraînent également des bienfaits sur la maîtrise des glycémies, la perte de poids et la pression artérielle².

Ces effets bénéfiques ne sont pas complètement élucidés, mais pourraient s'expliquer par une hausse du métabolisme énergétique cardiaque, une diminution de l'état

inflammatoire, une participation à l'érythropoïèse ainsi que par l'inhibition du système nerveux sympathique. Ils seraient de plus associés à la diurèse, à la réduction de la pression artérielle, à l'amélioration de la fonction vasculaire et à la vasoconstriction de l'artère afférente rénale³.

Selon les risques et les bienfaits présentés dans une méta-analyse regroupant six études randomisées contrôlées (CANVAS program, dont CANVAS et CANVAS-R, CREDENCE, DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG OUTCOME, VERTIS CV), l'emploi d'iSGLT2 chez les patients atteints de diabète de type 2 réduirait la mortalité de cause cardiovasculaire (rapport de risque [RR] : 0,85; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,78-0,93), les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (RR : 0,68; IC 95 % : 0,61-0,76), la progression de la maladie rénale (RR : 0,62; IC 95 % : 0,56-0,70) ainsi que les événements cardiovasculaires majeurs (RR : 0,90; IC 95 % : 0,85-0,95)⁴.

Pour toute correspondance : Viviane Lavigne, Institut de cardiologie de Montréal, 5000, rue Bélanger, Montréal (Québec) H1T 1C8, CANADA; téléphone: 514-531-9233; courriel : viviane.lavigne@icm-mhi.org.

Bien que les iSGLT2 ne soient pas officiellement indiqués dans le traitement du diabète de type 1 et qu'ils ne soient donc que rarement prescrits dans ce cas, ils seraient aussi bénéfiques chez ces patients que chez ceux atteints de diabète de type 2 pour réduire la progression vers une insuffisance rénale chronique. Quelques études de phase III (comme inTandem, DEPICT et EASE) comprenant des patients atteints de diabète de type 1 montrent une diminution de l'hémoglobine glyquée (HbA1c), de la pression artérielle et du poids, une augmentation de l'hématocrite ainsi que des bienfaits cardiovasculaires et rénaux⁵⁻⁸.

Ces molécules se sont également avérées efficaces chez les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite ou préservée, qu'elles soient diabétiques ou non, en ce qui a trait à la mort de cause cardiovasculaire et aux hospitalisations pour insuffisance cardiaque, comme l'ont révélé les études EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, DAPA-HF et DELIVER⁹.

Un effet indésirable rare, mais potentiellement grave associé aux iSGLT2 est l'acidocétose euglycémique, soit une acidose métabolique accompagnée d'une augmentation des corps cétoniques sériques et urinaires chez un patient dont la glycémie est normale^{17,18}. Avec l'élargissement des indications et la hausse de la prescription des iSGLT2, de plus en plus de cas d'acidocétose euglycémique sont signalés, ce qui en fait un phénomène préoccupant pour les professionnels de la santé¹⁷.

Chez les patients atteints de diabète de type 2, l'incidence des acidocétoses diabétiques liées aux iSGLT2 est estimée à 2,03 événements pour 1000 patients-années¹⁹. L'incidence des acidocétoses de type euglycémique liées aux iSGLT2 n'est pas clairement établie dans la littérature, possiblement en raison de la rareté des événements, de leur sous-déclaration et de leur sous-diagnostic¹⁷. Dans les grandes études ayant montré les bienfaits de ces molécules, il y avait peu de différence entre les groupes de patients recevant un iSGLT2 et ceux recevant un placebo pour les cas d'acidocétose signalés, et aucune distinction n'était faite entre les acidocétoses hyperglycémiques et euglycémiques⁴. Une analyse des rapports d'acidocétoses diabétiques associées aux iSGLT2 déclarées dans le système de notification des effets indésirables de la Food and Drug Administration a révélé que 71 % des cas signalés étaient de nature euglycémique²¹. Le risque d'acidocétose diabétique, en général, serait environ deux fois plus élevé chez des patients atteints de diabète de type 2 prenant un iSGLT2 que chez les sujets témoins^{22,23}. Quant aux patients atteints de diabète de type 1, leur risque d'acidocétose serait environ trois fois plus élevé chez ceux prenant un iSGLT2 en combinaison avec l'insuline comparativement au groupe témoin²⁴. Le risque serait plus important chez ces patients vu leur dépendance à l'insuline exogène et leur risque de déficience relative ou absolue en insuline^{8,25}. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque traités par un iSGLT2, l'incidence d'acidocétose euglycémique ne semble pas plus fréquente que chez ceux prenant un iSGLT2 et n'étant pas atteints d'insuffisance cardiaque²⁶. Il existe quelques mentions dans la littérature de cas d'acidocétose euglycémique chez des patients non diabétiques souffrant d'insuffisance cardiaque²⁷.

Si l'acidocétose euglycémique n'est pas traitée, elle peut entraîner des complications allant de vomissements persistants à la déshydratation jusqu'au choc hypovolémique, au coma et éventuellement à la mort²⁸. Il n'existe pas de données disponibles sur la morbidité associée à l'acidocétose euglycémique provoquée par les iSGLT2²⁹. Cependant, le taux de mortalité mentionné pour l'acidocétose diabétique est de 0,65 à 3,3 %³⁰.

Actuellement, certains hôpitaux au Québec ne possèdent pas de protocole préétabli spécifique concernant le traitement des acidocétoses, et certains protocoles existants n'abordent pas les acidocétoses euglycémiques causées par les iSGLT2.

Le but de cet article est donc d'améliorer la connaissance des risques associés à l'utilisation des iSGLT2 par les professionnels de la santé et le niveau d'aisance concernant la prévention et la prise en charge complète des acidocétoses euglycémiques liées à ces médicaments. Nous souhaitons également faciliter une transition plus adéquate entre les différents milieux de soins.

Sources des données et sélection des études

Une revue de la documentation scientifique publiée entre 2010 et 2024 a été effectuée dans PubMed et Google Scholar, à l'aide des mots clés suivants : *diabetic ketoacidosis, diagnosis, euglycemic ketoacidosis, iSGLT2, management, non-diabetic ketoacidosis, normoglycemic ketoacidosis, prevention, SGLT2 inhibitors, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*. Elle a permis la consultation d'études cliniques, de revues systématiques, de méta-analyses, de rapports de cas, d'opinions d'experts et de lignes directrices sur les iSGLT2 et sur leur utilisation chez des patients diabétiques ou souffrant d'insuffisance cardiaque ainsi que sur la prévalence et le traitement de l'acidocétose, qu'elle soit euglycémique ou non.

Revue du sujet traité

Physiopathologie

La physiopathologie de l'acidocétose euglycémique liée aux iSGLT2 réside d'abord dans le mécanisme d'action de ces molécules. Les iSGLT2 entraînent une inhibition du cotransporteur de réabsorption du glucose et du sodium de type 2 dans le tubule contourné proximal rénal nommé SGLT-2, responsable de la réabsorption de 90 % du glucose filtré. Ils accroissent l'excrétion urinaire de glucose (glycosurie), diminuent la disponibilité du glucose sérique et entraînent une déplétion volémique. De plus, ils augmenteraient la réabsorption des corps cétoniques par les reins³¹. Dans le pancréas, les iSGLT2 auraient potentiellement un effet direct sur les cellules alpha et bêta, pouvant causer un déséquilibre des concentrations d'insuline et de glucagon, ce qui favorise la production de corps cétoniques. Cet effet sur le pancréas reste somme toute controversé^{32,33}. L'acidocétose pouvant en découler entraîne une acidose métabolique à trou anionique augmenté. La glycémie tend à être normale (d'où l'emploi du terme « euglycémique » pour qualifier l'acidocétose) en raison des pertes urinaires de glucose et de la réduction du glucose

sérique disponible. Bref, tout problème ou tout facteur diminuant la disponibilité ou la production du glucose, réduisant la sécrétion d'insuline ou augmentant la production d'hormones de contre-régulation peut contribuer à l'apparition d'une acidocétose³¹. La physiopathologie de l'acidocétose euglycémique est schématisée à la figure 1.

Facteurs précipitants de l'acidocétose euglycémique

Il existe plusieurs facteurs prédisposant à l'acidocétose euglycémique lors de la prise concomitante d'un iSGLT2. Certains états de santé prédisposent ainsi les patients à l'acidocétose euglycémique en raison d'une baisse de l'apport en glucides, d'une période de jeûne ou d'un stress physiologique, augmentant alors les hormones de contre-régulation comme le glucagon, l'adrénaline et le cortisol. Certaines maladies aiguës (p. ex. : infection, diarrhée, pancréatite, ischémie myocardique), certains problèmes de santé affectant l'absorption alimentaire (p. ex. : gastroparésie, troubles de malabsorption, troubles alimentaires ou chirurgie bariatrique récente), un état hypovolémique (p. ex. : préparation pour une coloscopie, exercice intensif tel qu'un marathon, déshydratation) et une chirurgie majeure en sont des exemples³⁴⁻³⁷.

Des habitudes de vie, comme l'alimentation cétogène régulière, très faible en glucides, peuvent également entraîner une acidocétose euglycémique à la suite d'une baisse des concentrations d'insuline et d'une augmentation des hormones de contre-régulation^{35,37}. En contrepartie, des jeûnes périodiques comme celui du Ramadan comporteraient

moins de risques³⁸. Une consommation excessive d'alcool peut aussi prédisposer à l'acidocétose euglycémique, car elle est liée à une diminution des réserves de glucides et de protéines ainsi qu'à la lipolyse^{35,36}. De plus, la diurèse osmotique et les vomissements associés peuvent mener à une déshydratation. Les dommages hépatiques causés par une consommation chronique d'alcool peuvent, en outre, accroître le risque de cétogenèse attribuable à des troubles de la glycogénolyse³⁵.

La prise concomitante de certains médicaments est un autre facteur qui augmente le risque d'acidocétose euglycémique. Lors d'une baisse accrue ou soudaine d'insuline, notamment chez les patients atteints de diabète de type 1, le déséquilibre entre cette dernière et les hormones de contre-régulation favorise la cétogenèse^{35,37}. Certains médicaments à haut potentiel émétisant, comme certaines chimiothérapies, peuvent prédisposer à la déshydratation et ainsi à l'acidocétose euglycémique. D'autres médicaments et drogues peuvent aussi hausser le risque d'acidocétose euglycémique en raison de l'altération des concentrations de glucose sérique, ce qui augmente encore une fois les hormones de contre-régulation. Les substances en cause sont entre autres la cocaïne, les corticostéroïdes, les interférons ainsi que les agents antipsychotiques^{35,39}.

Tableau clinique et diagnostic de l'acidocétose euglycémique

L'acidocétose euglycémique peut entraîner des symptômes non spécifiques, comme des nausées et des vomissements,

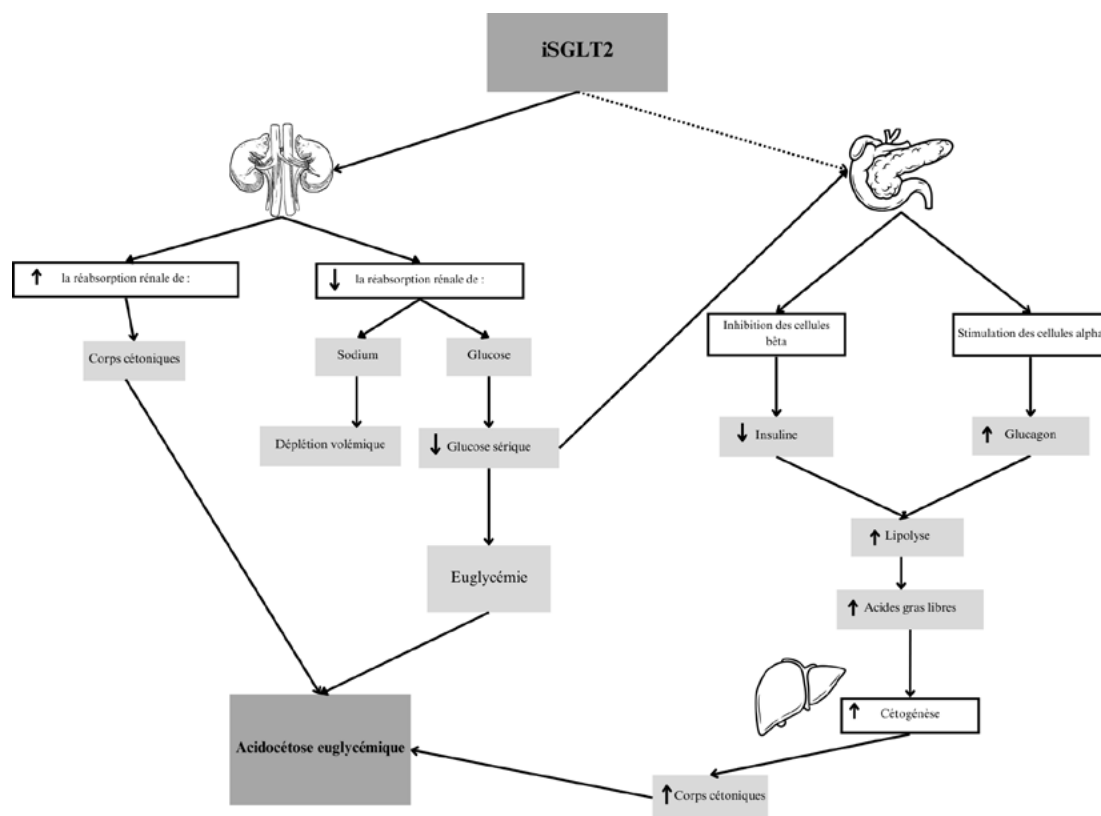


Figure 1. Physiopathologie de l'acidocétose euglycémique causée par les iSGLT2^a

Abréviation : iSGLT2 : inhibiteurs du SGLT-2

^a La flèche pointillée indique une relation controversée dans la littérature.

un malaise généralisé, une léthargie, une perte d'appétit, une fatigue ainsi que des douleurs abdominales. Certains patients ne présentent pas de polydipsie ni de polyurie en raison de la nature euglycémique de l'acidocétose. Les patients peuvent également avoir une respiration profonde et rapide, appelée respiration de Kussmaul, lors d'une acidose métabolique grave. Leur haleine a parfois une odeur fruitée due à l'expiration d'acétone. Des signes de perte de liquide corporel peuvent se traduire par une tachycardie, une hypotension, une altération de l'état mental et une diminution de la turgescence de la peau²⁸. Il est à noter que l'absence d'hyperglycémie retarde souvent le diagnostic d'acidocétose euglycémique dans un contexte hospitalier³⁷.

Les deux principaux sous-types de cétones sont le β -hydroxybutyrate et l'acétoacétate, tandis que l'acétone est le troisième et le moins abondant des corps cétoniques^{41,42}. Le corps cétonique prédominant dans l'acidocétose euglycémique est le β -hydroxybutyrate avec un ratio sanguin de 7 à 10 pour 1 pour l'acétoacétate³¹. Lorsqu'une acidocétose est soupçonnée, il est préférable de mesurer le β -hydroxybutyrate sérique, car le dosage des cétones urinaires ne détecte que l'acétoacétate. Le β -hydroxybutyrate peut être mesuré sur une ponction veineuse ou à l'aide d'un appareil de test capillaire. Selon une étude systématique, le test capillaire a une bonne sensibilité et spécificité. Cependant, sa précision est moins grande que celle du test sanguin lorsque les valeurs dépassent 5 mmol/L⁴³. Par ailleurs, lors de l'utilisation d'un iSGLT2, on observe une augmentation de la réabsorption rénale de cétones, ce qui peut mener à un faux négatif pour les tests urinaires^{31,44}. Si le test capillaire ou sérique n'est pas possible, le test urinaire peut être effectué, bien que sa spécificité et sa sensibilité soient moindres dans le contexte d'une acidocétose euglycémique³¹. Il existe plusieurs outils pour détecter la présence de cétones si on soupçonne une acidocétose euglycémique, tant en pharmacie d'officine qu'en milieu hospitalier. Les bandelettes urinaires (p. ex. : Roche Chemstrip 7, Roche Chemstrip 9, Ascencia Ketostix) permettent de détecter et de quantifier le taux de cétones à l'aide d'un intervalle de couleurs tandis que les bandelettes sanguines Freestyle Precision B-Ketone strips permettent d'obtenir un résultat chiffré précis, exprimé en mmol/L, à l'aide des glucomètres Freestyle.

Les critères diagnostiques de l'acidocétose euglycémique sont présentés dans le tableau I. Le diagnostic d'acidocétose euglycémique en est un d'exclusion, ce qui signifie que toutes les autres causes d'acidose métabolique doivent être exclues au préalable³⁷.

Traitement de l'acidocétose euglycémique en établissement de santé

Une fois le diagnostic d'acidocétose euglycémique confirmé, la première étape de la prise en charge consiste à suspendre l'iSGLT2. Selon l'état du patient, l'acidocétose euglycémique peut être traitée dans une unité de soins courante ou aux soins intensifs. Les critères de gravité sont un pH inférieur à 7,25, une concentration de β -hydroxybutyrate supérieure à 6 mmol/L et une altération de l'état de conscience⁴³. La prise en charge globale d'une acidocétose euglycémique est très semblable à celle d'une acidocétose diabétique. La principale différence est la normalisation des glycémies dès

le début. Par conséquent, l'ajout de dextrose est nécessaire pour prévenir les hypoglycémies attribuables à insuline. Selon une étude rétrospective, les différences observées entre les acidocétoses diabétiques et euglycémiques à l'hôpital seraient liées à une administration accrue de fluides par voie intraveineuse malgré des glycémies normalisées, un délai plus long avant la résolution de l'acidose et un temps d'hospitalisation supérieur⁴⁵. Les trois grands éléments éléments de la prise en charge hospitalière sont illustrés dans la figure 2 : la réplétion liquidienne, la correction de l'acidocétose et la prévention des hypoglycémies.

La réhydratation constitue un élément clé de la prise en charge et devrait être la première étape. Les pertes liquidienne causées par l'acidocétose euglycémique peuvent atteindre de six à neuf litres. La réplétion liquidienne est donc primordiale pour assurer la résolution des anomalies métaboliques ainsi qu'une bonne irrigation tissulaire³⁶. La solution de réhydratation généralement employée est le chlorure de sodium isotonique (NaCl à 0,9 %). Par contre, il faut se rappeler qu'une perfusion continue de chlorure de sodium peut prolonger l'état d'acidose en provoquant une acidose métabolique hyperchlorémique. La solution de lactate de Ringer représente donc une solution de rechange au chlorure de sodium permettant d'éviter ce risque. En outre, des bienfaits sur la rapidité de correction de l'état d'acidose ainsi que sur les durées d'hospitalisation ont été observés⁴³.

Une perfusion d'insuline associée à une autre de dextrose doit suivre la réplétion liquidienne. L'insuline est essentielle à la prise en charge de l'acidocétose euglycémique, malgré la glycémie normale. En diminuant la glycogénolyse et la gluconéogenèse, l'insuline favorise l'usage du glucose, ce qui provoque la suppression de la formation des corps cétoniques. L'insuline entraîne une entrée de potassium vers le milieu intracellulaire. Il faut donc être vigilant quant aux hypokaliémies et les corriger au besoin ainsi que suspendre l'insuline jusqu'à ce que la kaliémie se soit normalisée³⁶. Chez les patients présentant un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à 15 mL/min, une attention particulière devrait être apportée avant de commencer la perfusion de potassium afin de réduire les risques associés à une accumulation⁴⁶. Une fois que l'acidocétose est résolue, que l'état du patient est cliniquement stable et que ce dernier est capable de s'alimenter, il faut envisager un passage à l'insuline par voie sous-cutanée, mais poursuivre la perfusion d'insuline pendant les deux heures suivant la première administration sous-cutanée^{29,43}.

Tableau I. Critères diagnostiques de l'acidocétose euglycémique

Analyses de laboratoire	Valeurs
Glycémie capillaire	< 11,1 mmol/L
β -hydroxybutyrate capillaire ou sérique	> 3 mmol/L
Cétones urinaires	Présentes
pH artériel	< 7,3
Bicarbonates (HCO ₃) sériques	< 18 mmol/L
Trou anionique	> 10 mmol/L

Un suivi étroit des analyses sanguines et des signes vitaux doit être effectué tout au long de la correction de l'acidocétose et jusqu'à l'élimination complète de l'iSGLT2, soit environ 72 heures après son arrêt. Les détails se trouvent dans la figure 2.

Gestion périopératoire et postopératoire des iSGLT2

Le diagnostic d'acidocétose euglycémique est complexe dans un contexte postopératoire. En effet, les symptômes peuvent s'apparenter à des problèmes relativement fréquents après une intervention chirurgicale, tels qu'un dysfonctionnement rénal, une hypoperfusion des tissus et une infection⁴⁴. La période postopératoire est associée à un risque plus élevé d'acidocétose euglycémique chez les

patients prenant un iSGLT2 en raison de l'augmentation des catécholamines, du cortisol et du glucagon³⁴. Les patients ayant subi une chirurgie cardiaque sont particulièrement à risque d'acidocétose euglycémique si la molécule n'est pas suspendue à temps, car ils se retrouvent plus longtemps en phase catabolique (jeûne prolongé et augmentation de la réponse hormonale au stress). En général, étant donné la demi-vie de 11 à 13 heures des différents iSGLT2, il est recommandé de les cesser au moins 72 heures avant une intervention importante ou nécessitant un jeûne prolongé^{18,44,48}. Une attention particulière devrait être accordée aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique, chez qui le temps de demi-vie pourrait être prolongé.

Gestion hospitalière de l'acidocétose euglycémique

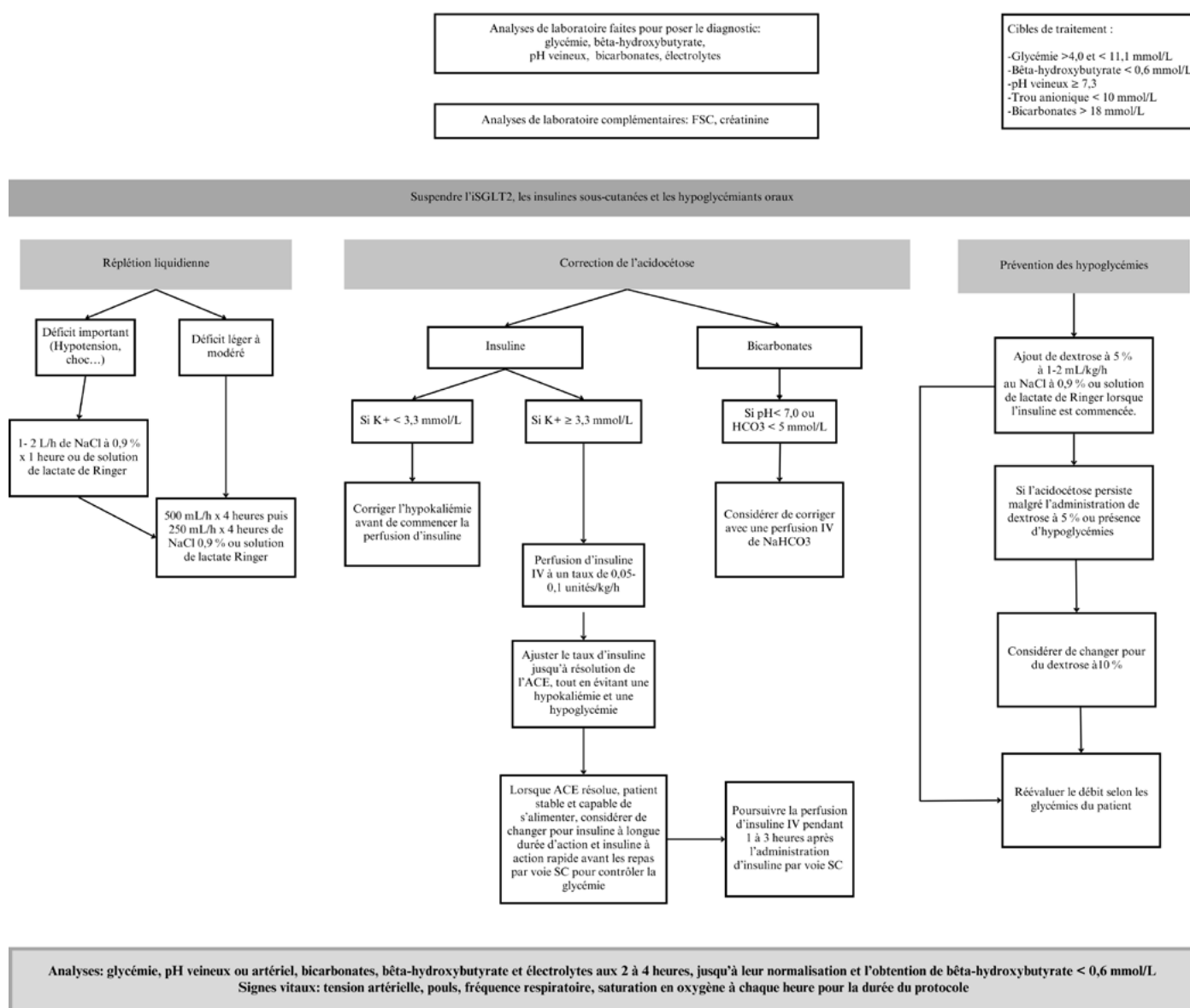


Figure 2. Traitement hospitalier de l'acidocétose euglycémique causée par les iSGLT2

Abréviations: ACE : acidocétose euglycémique; FSC: formule sanguine complète; iSGLT2 : inhibiteurs du SGLT-2; IV: par voie intraveineuse; SC: par voie sous-cutanée

Prévention des acidocétoses euglycémiques

C'est bien de savoir prendre en charge les acidocétoses euglycémiques attribuables aux iSGLT2, mais c'est encore mieux de les prévenir. La clé de la prévention se trouve dans le conseil de remise des médicaments de cette classe, en pharmacie d'officine, par exemple. Bien que le présent article ne porte pas spécifiquement sur les acidocétoses hyperglycémiques, les suggestions suivantes sont tout autant valables pour prévenir l'acidocétose euglycémique.

Le principe le plus important à inculquer aux patients est la gestion des journées de maladie, c'est-à-dire les contextes dans lesquels la prise de l'iSGLT2 devrait être suspendue : infection, diarrhées et vomissements importants, exercice physique intense, faible apport calorique. Un autre élément clé est de présenter au patient les signes et symptômes d'acidocétose euglycémique à surveiller (nausées, vomissements, perte d'appétit, malaise généralisé, fatigue et/ou douleurs abdominales), tout en insistant sur le fait que l'acidocétose euglycémique survient lorsque les glycémies sont normales³⁶. De plus, il semble approprié d'informer les patients de la possibilité de se procurer des tests capillaires pour vérifier la présence de cétones²⁸. Il pourrait être souhaitable, après discussion avec les patients les plus à risque, de leur prescrire une boîte de bandelettes de cétonémie. Il est aussi essentiel d'expliquer au patient l'importance d'un apport calorique relativement stable pendant la prise et de l'aviser de contacter un pharmacien ou

un médecin avant un changement considérable d'alimentation, comme l'amorce de l'alimentation cétogène ou un jeûne prolongé³³. Enfin, les patients devraient être avisés de consulter un professionnel de la santé dans le cas d'une intervention chirurgicale à venir pour convenir de la conduite à tenir quant à l'iSGLT2³⁶. Les conseils de remise et de suivi sont évidemment à individualiser selon les caractéristiques de chaque patient, comme le montre la figure 3.

Discussion

Il est parfois difficile d'identifier l'acidocétose euglycémique par ses signes et symptômes non spécifiques. Sa détection rapide permet toutefois d'éviter les complications. La mesure des cétones urinaires ou sanguines se fait facilement et est spécifique, mais les tests capillaires et sériques sont préférables. En effet, le pharmacien d'officine, par sa proximité, ses connaissances et son accessibilité, pourrait apporter une aide précieuse dans la détection rapide de l'acidocétose euglycémique et diriger le patient vers l'urgence, le cas échéant²⁵.

Dans un contexte périopératoire, les patients chez qui la suspension de l'iSGLT2 n'a pu être prévue (p. ex. : intervention urgente) devraient faire l'objet d'une surveillance accrue quant à l'apparition de signes et symptômes d'acidocétose euglycémique. Une surveillance plus étroite du pH veineux et du β -hydroxybutyrate

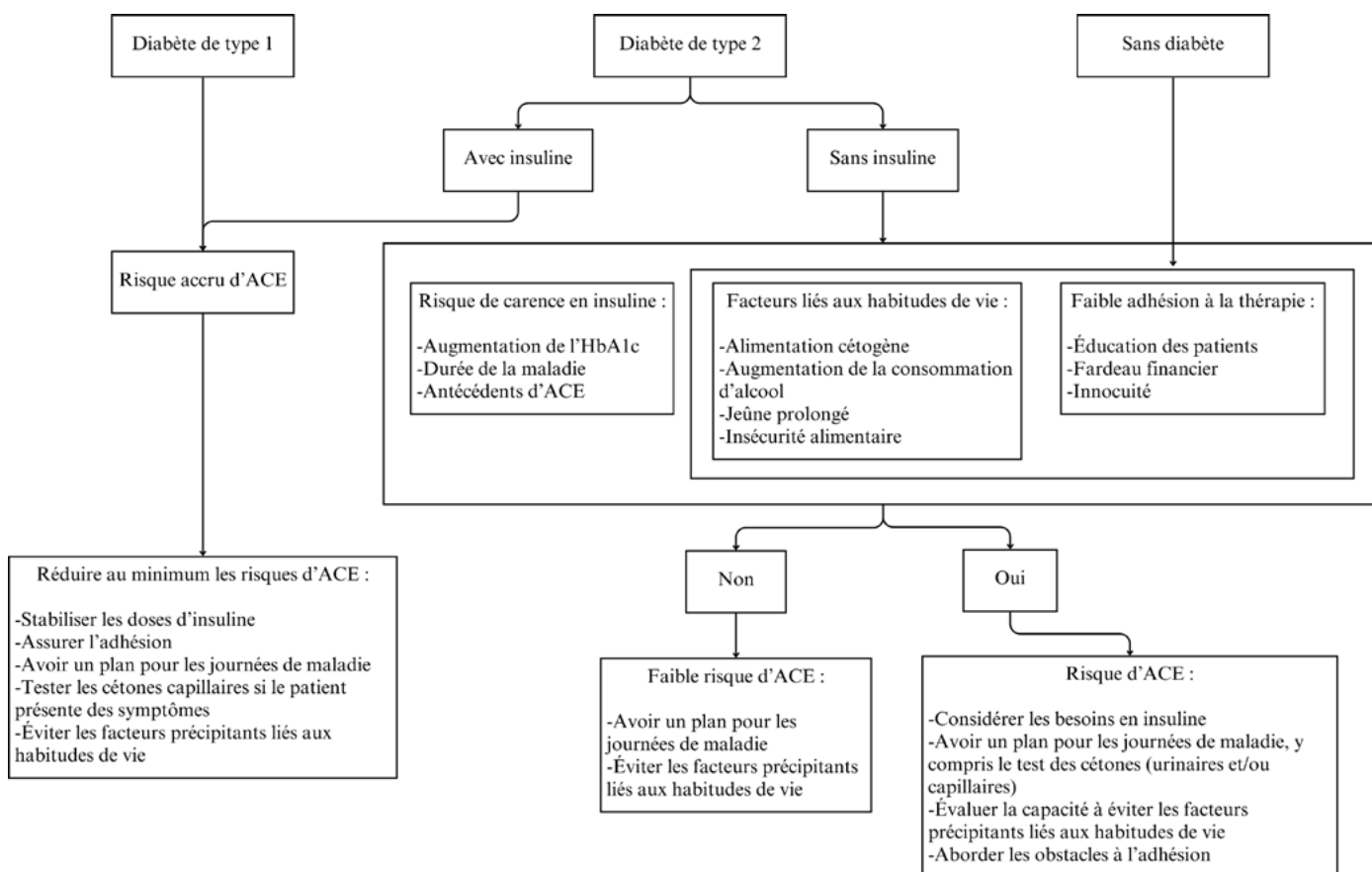


Figure 3. Stratégies pour réduire au minimum le risque d'acidocétose euglycémique liées aux iSGLT2 selon les caractéristiques des patients^a

Abréviations: ACE: acidocétose euglycémique; HbA1c: hémoglobine glyquée

^a Adapté de la figure 1 de Selwyn et coll., avec permission⁴⁰

capillaire pourrait être effectuée pendant la période postopératoire où les risques sont plus élevés (environ 72 heures), surtout si des symptômes apparaissent.

Le retard dans le diagnostic de l'acidose peut être très préjudiciable au patient. Comme le délai pour obtenir le résultat du dosage des cétones sériques à l'hôpital est de plusieurs heures, particulièrement quand l'échantillon doit être analysé en externe, les bandelettes de cétonémie pourraient être utilisées à l'urgence lorsqu'une acidocétose est soupçonnée pour assurer une prise en charge adéquate et précoce. D'ailleurs, tous les milieux prodiguant des soins à des patients diabétiques ou prenant des iSGLT2 devraient avoir des bandelettes de cétonémie.

Lors de la prise en charge d'une acidocétose euglycémique en milieu hospitalier, la première étape consiste à suspendre l'iSGLT2. Selon les différentes données recueillies dans la littérature, la réplétion liquidienne, la correction de l'acidocétose et la prévention des hypoglycémies font ensuite partie de la démarche suggérée. Comme le montre la figure 2, les analyses sanguines et les signes vitaux doivent être suivis jusqu'à la correction de l'acidocétose. Une surveillance quotidienne des taux sanguins de β -hydroxybutyrate, des électrolytes, des gaz sanguins et de la volémie serait idéale jusqu'à ce que l'état du patient soit cliniquement stable et que ce dernier soit en mesure de s'alimenter³⁴.

Une controverse souvent soulevée par les cliniciens porte sur la reprise ou l'arrêt définitif d'un iSGLT2 après une acidocétose euglycémique, ainsi que sur le moment de la reprise, le cas échéant. Les consensus publiés à ce jour portent surtout sur les acidocétoses hyperglycémiques. La majorité des lignes directrices ne mentionnent que très peu les iSGLT2, voire pas du tout⁴³. Certaines références soulignent très brièvement de ne pas reprendre l'iSGLT2, car il n'existe pas jusqu'à présent de données fiables quant aux risques et aux avantages de recommencer ces agents après une acidocétose euglycémique.

De plus, des données américaines ont montré que près de 22 % des patients ayant eu une acidocétose diabétique ou un état hyperglycémique hyperosmolaire ont été réadmis à l'hôpital dans les 30 jours de la sortie d'hôpital ou au cours de l'année civile suivante. Parmi ces patients, un peu plus de 40 % avaient souffert d'acidocétose de façon récurrente, dont 50 % avaient été réadmis moins de deux semaines après l'hospitalisation initiale. Donc, les patients ayant fait une acidocétose diabétique présentent un risque de récurrence non négligeable. On ne dispose malheureusement pas de données de cette nature pour les acidocétoses euglycémiques causées par les iSGLT2, vu leur faible prévalence^{49,50}.

Malgré tout, la décision de cesser un iSGLT2 ne doit pas être prise à la légère. Effectivement, les iSGLT2 offrent plusieurs bienfaits et, dans certaines populations, ces bienfaits disparaissent rapidement à l'arrêt. Chez les patients en insuffisance cardiaque, une étude menée chez les cohortes de patients des essais cliniques EMPEROR-Reduced et EMPEROR-Preserved a comparé l'effet de la cessation de l'empagliflozine au placebo sur le critère d'évaluation de mort cardiovasculaire et d'hospitalisations pour décompensation de l'insuffisance cardiaque après environ 30 jours d'arrêt. Les résultats montrent que le risque annualisé de décès d'origine cardiovasculaire ou

d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a augmenté chez les patients dont l'empagliflozine a été cessée, ce qui n'était pas le cas dans le groupe témoin. Ces résultats semblent indiquer que les bienfaits cardiovasculaires de l'empagliflozine se dissipent rapidement à l'arrêt⁵¹.

Le rapport risques-avantages doit donc être évalué, et une attention particulière doit être portée aux éléments déclencheurs de l'acidocétose euglycémique. Un facteur de risque transitoire et non récurrent pourrait justifier la décision de reprendre l'iSGLT2 beaucoup plus facilement qu'un facteur de risque persistant. Chez les patients où un facteur précipitant clair peut être établi (p. ex. : une infection aiguë), il pourrait être approprié de reprendre le traitement sous surveillance étroite en insistant sur la détection des signes et symptômes et sur la prévention de l'acidocétose euglycémique (p. ex. : suspension de l'iSGLT2 lors des journées de maladie)⁴⁰. Certains patients présentant des facteurs de risque non transitoires pourraient être plus susceptibles de faire d'autres acidocétoses euglycémiques (p. ex. : les patients très fragiles ayant un grand risque d'infection, les patients ayant des troubles neurocognitifs ou bien des patients souffrant d'un trouble alimentaire). La reprise de l'iSGLT2 chez ces types de patients devrait être évitée pour réduire au minimum le risque de récurrence. Il est à noter qu'il existe d'autres facteurs de risque plus rares pouvant également prédisposer aux acidocétoses euglycémiques, comme certaines immunothérapies ou le diabète insulino-dépendant de l'adulte (*latent autoimmune diabetes in adults* ou LADA)⁵²⁻⁵⁴.

Dans sa réflexion, le professionnel devrait tenir compte du fait que si le facteur de risque n'est pas transitoire, il est plus risqué de recommencer l'iSGLT2. L'avis d'un endocrinologue est alors de mise.

Si la cause est de nature idiopathique, certains experts jugent la molécule contre-indiquée afin d'éviter la récurrence⁴⁴.

Si la décision de recommencer l'iSGLT2 est prise et que le patient est jugé apte à suivre les recommandations sur la gestion des jours de maladie, il est conseillé d'attendre que le patient soit dans un état cliniquement stable, euvoémique et en mesure de s'alimenter avant de reprendre l'iSGLT2. Il est également recommandé d'attendre que la fonction rénale soit stable et que le taux de cétones soit normal^{34,44}. De plus, une méta-analyse a montré une courbe dose-réponse entre la dose d'iSGLT2 reçue et le nombre d'acidocétoses euglycémiques signalées. Une piste de solution à envisager pourrait être la reprise de l'iSGLT2 à plus faible dose afin de diminuer les risques de récurrence²⁰.

Au congé de l'hôpital, les patients devraient idéalement avoir en leur possession les outils nécessaires pour suivre les concentrations de β -hydroxybutyrate capillaires à domicile dans les jours suivant la reprise de l'iSGLT2. Le pharmacien d'officine est le professionnel le mieux placé pour suivre ces patients après leur hospitalisation et pour les diriger rapidement, selon son évaluation de la situation. À noter que des concentrations de β -hydroxybutyrate inférieures à 0,6 mmol/L, sans autres signes ou symptômes, ne sont pas préoccupants^{25,43}.

La prévention constitue un aspect clé de la gestion des acidocétoses euglycémiques. En effet, il est fortement suggéré

d'appliquer les conseils prodigués dans cet article lors de la remise d'un iSGLT2 à un patient afin d'éviter les complications associées à leur prise. Comme pour toute consultation pharmaceutique, les éléments ciblés doivent être adaptés aux caractéristiques du patient afin d'assurer une prévention adéquate, comme le montre la figure 3.

Conclusion

En plus de faire leur place dans l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2, les iSGLT2 ont entraîné des bienfaits dans la prévention des complications cardiovasculaires et rénales, ce qui a conduit à l'élargissement de leurs indications thérapeutiques. Bien que les iSGLT2 soient bien tolérés par la plupart des patients, leur profil d'innocuité est associé à des complications rares, dont les acidocétose euglycémique. Cet effet indésirable reste une préoccupation pour les cliniciens. Ainsi, dans cet article, des recommandations sur la prise en charge de l'acidocétose euglycémique sont faites

aux pharmaciens, car ils jouent un rôle primordial dans l'enseignement aux patients en leur montrant non seulement comment prévenir les acidocétoses euglycémiques liées aux iSGLT2, mais également comment les détecter et les traiter. Avec l'utilisation de plus en plus fréquente de ces agents, il faudra rester attentifs aux nouvelles données sur l'ampleur de cet effet indésirable et sur les manières d'en améliorer la prise en charge globale.

Financement

Les auteures n'ont déclaré aucun financement pour le présent article.

Conflits d'intérêts

Toutes les auteures ont soumis le formulaire de l'ICMJE sur la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteures n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts lié au présent article.

Références

- Conseil d'examen du prix des médicaments brevetés. Rapport sur la situation du marché : Médicaments antidiabétiques, 2012-2021 (mai 2023). [en ligne] https://www.canada.ca/content/dam/pmprb-cepmb/documents/npduis/analytical-studies/market-intelligence-report/NPDUIS-MI%20Antidiabetic%20Drugs%202012-2021_fr.pdf (site visité le 21 mai 2024).
- Shah SS, Spratt SE, Edmonston DL, Pagidipati N. Clinical progress note: indications for and management of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors in hospitalized patients. *J Hosp Med* 2022;17:360-3.
- Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2020;5:632-44.
- McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZ, Dagogo-Jack S et coll. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *JAMA Cardiol* 2021;6:148-58.
- Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, Bailey TS, Banks P, Bode BW et coll. Sotagliflozin in combination with optimized insulin therapy in adults with type 1 diabetes: the North American in Tandem1 study. *Diabetes Care* 2018;41:1970-80.
- Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Griffen SC, Tschöpe D. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:864-76.
- Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ et coll. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials. *Diabetes Care* 2018;41:2560-69.
- Liu H, Sridhar VS, Perkins BA, Rosenstock J, Cherney DZ. SGLT2 inhibition in type 1 diabetes with diabetic kidney disease: potential cardiorenal benefits can outweigh preventable risk of diabetic ketoacidosis. *Curr Diab Rep* 2022;22:317-32.
- Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, De Boer RA, Hernandez AF et coll. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet Glob Health* 2022;400:757-67.
- AstraZeneca Canada. Monographie de produit: Forxiga (10 décembre 2014). [en ligne] <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/forxiga-product-monograph-fr.pdf> (site visité le 29 mai 2024).
- Boehringer Ingelheim (Canada). Monographie de produit: Jardiance (22 juin 2021). [en ligne] https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00062118.PDF (site visité le 29 mai 2024).
- Janssen Inc. Monographie de produit: Invokana (23 janvier 2020). [en ligne] https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00054739.PDF (site visité le 29 mai 2024).
- McGovern AP, Hogg M, Shields BM, Sattar NA, Holman RR, Pearson ER et coll. Risk factors for genital infections in people initiating SGLT2 inhibitors and their impact on discontinuation. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:1-8.
- Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. SGLT2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol* 2018;55:503-14.
- Sarafidis PA, Ortiz A. The risk for urinary tract infections with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: no longer a cause of concern? *Clin Kidney J* 2020;13:24-6.
- Food and Drug Administration. FDA warns about rare occurrences of a serious infection of the genital area with SGLT2 inhibitors for diabetes (7 septembre 2018). [en ligne] <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-rare-occurrences-serious-infection-genital-area-sgl2-inhibitors-diabetes> (site visité le 29 mai 2024).
- Al-Hindi B, Mohammed MA, Mangantig E, Martini ND. Prevalence of sodium-glucose transporter 2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis in real-world data: a systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc* 2024;64:9-26.e6.
- Food and Drug Administration. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections (16 mars 2022). [en ligne] <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sgl2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious> (site visité le 29 mai 2024).
- Douros A, Lix LM, Fralick M, Dell'Aniello S, Shah BR, Ronksley PE et coll. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for diabetic ketoacidosis: a multicenter cohort study. *Ann Intern Med* 2020;173:417-25.
- Dutta S, Kumar T, Singh S, Ambwani S, Charan J, Varthya SB. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors: a systematic review and quantitative analysis. *J Family Med Prim Care* 2022;11:927-40.
- Blau JE, Tella SH, Taylor SI, Rother KI. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: analysis of FAERS data. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33:1-7.
- Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K et coll. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:1619-27.
- Lin DSH, Lee JK, Chen WJ. Clinical adverse events associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a meta-analysis involving 10 randomized clinical trials and 71 553 individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:2133-45.
- Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as add-on therapy to insulin for type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1755-61.
- Danne T, Garg S, Peters AL, Buse JB, Mathieu C, Pettus JH et coll. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care* 2019;42:1147-54.
- Yeung SL, Wang M, Lou M, Ng TM. Frequency of reported euglycemic ketoacidosis with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors is not increased in patients with heart failure: analysis of US Food and Drug Administration adverse event reporting system (FAERS). *Circulation* 2023;148(suppl. 1):abstract 17641.
- Umapathysivam MM, Gunton J, Stranks SN, Jesudason D. Euglycemic ketoacidosis in two patients without diabetes after introduction of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor for heart failure with reduced ejection fraction. *Diabetes Care* 2024;47:140-3.

28. Plewa, M.C., Bryant, M., & King-Thiele, R. (2023). *Euglycemic diabetic ketoacidosis*. Dans *StatPearls*. Récupéré de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554570/> (consulté le 29 mai 2024).
29. Chow E, Clement S, Garg R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in the era of SGLT2 inhibitors. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2023; 11:e003666.
30. Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. *Can J Diabetes* 2018;42(suppl. 1): 109-14.
31. Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med* 2021;44:157-60.
32. Chae H, Augustin R, Gatineau E, Mayoux E, Bensellam M, Antoine N et coll. SGLT2 is not expressed in pancreatic α - and β -cells, and its inhibition does not directly affect glucagon and insulin secretion in rodents and humans. *Mol Metab* 2020;42:101071.
33. Somagutta MR, Agadi K, Hange M, Jain MS, Batti E, Emuze BO et coll. Euglycemic diabetic ketoacidosis and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: a focused review of pathophysiology, risk factors, and triggers. *Cureus* 2021;13:e13665.
34. Milder DA, Milder TY, Kam PCA. Sodium-glucose co-transporter type-2 inhibitors: pharmacology and peri-operative considerations. *Anaesthesia* 2018;73:1008-18.
35. Bamgboye AO, Oni IO, Collier A. Predisposing factors for the development of diabetic ketoacidosis with lower than anticipated glucose levels in type 2 diabetes patients on SGLT2-inhibitors: A review. *Eur J Clin Pharmacol* 2021;77:651-7.
36. Mathew DS, Ng KE, Jacob EC. Management of euglycemic diabetic ketoacidosis. *US Pharm* 2021;46:HS1-HS6.
37. Nasa P, Chaudhary S, Shrivastava PK, Singh A. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a missed diagnosis. *World J Diabete* 2021;12:514-23.
38. Hassanein M, Bashier A, Randeree H, Abouelmagd M, AlBaker W, Afandi B et coll. Use of SGLT2 inhibitors during Ramadan: an expert panel statement. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;169:108465.
39. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC et coll. SGLT2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clin Ther* 2016;38:2654-64.
40. Selwyn J, Pichardo-Lowden AR. Managing hospitalized patients taking SGLT2 inhibitors: reducing the risk of euglycemic diabetic ketoacidosis. *Diabetology* 2023;4,86-92.
41. Cantrell, C.B., & Mohiuddin, S.S. (2023). *Ketone metabolism*. Dans *Biochemistry* (chap. 41). Récupéré de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554523/> (consulté le 29 mai 2024).
42. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15: 412-26.
43. Guillermo EU, Davis GM, ElSayed NA, Fadini GP, Galindo RJ et coll. Hyperglycemic crises in adults with diabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2024;47:1257-75.
44. Branco A, Fatima R, Liblik K, Jackson R, Payne D, El-Diasty M. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors after cardiac surgery: a review of current literature. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022;36:3877-86.
45. Papanastasiou L, Glycofridi S, Gravvanis C, Skarakis N, Papadimitriou I, Kanti G et coll. Diabetic ketoacidosis in patients treated with SGLT2 inhibitors: experience at a tertiary hospital. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;20:369-76.
46. Muneer M, Akbar I. Acute metabolic emergencies in diabetes: DKA, HHS and EDKA. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;4:85-114.
47. Queensland Government. Management of diabetic ketoacidosis in adults (age 16 years and over) (2023). [en ligne] https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0019/621640/diabetic-ketoacidosis.pdf (site visité le 29 mai 2024).
48. Gouvernement du Canada. Résumé de l'examen de l'innocuité-Inhibiteurs du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) [canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine]—Évaluation des risques potentiels d'acidocétose diabétique prolongée ou nouvelle malgré l'arrêt du traitement chez les patients adultes atteints de diabète de type 2 (17 octobre 2024). [en ligne] <https://pmps.hpfb-dgpsa.ca/documents-d-examen/ressource/SSR1724175682293> (site visité le 29 mai 2024).
49. Hurtado CR, Lemor A, Vallejo F, Lopez K, Garcia R, Mathew J et coll. Causes and predictors for 30-day re-admissions in adult patients with diabetic ketoacidosis in the United States: a nationwide analysis, 2010–2014. *Endocr Pract* 2019;25:242-53.
50. Everett E, Mathioudakis NN. Association of socioeconomic status and DKA readmission in adults with type 1 diabetes: analysis of the US national readmission database. *Diabetes Res Care* 2019;7:e000621.
51. Packer M, Butler J, Zeller C, Pocock SJ, Brueckmann M, Ferreira JP et coll. Blinded withdrawal of long-term randomized treatment with empagliflozin or placebo in patients with heart failure. *Circulation* 2023;148:1011-22.
52. Kotwall A, Haddox C, Block M, Kadva Y. Immune checkpoint inhibitors: an emerging cause of insulin-dependant diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2019;7:1-10.
53. Sankar K, Macfarlane M, Cooper O, Falk J. Pembrolizumab-induced diabetic ketoacidosis: a review of critical care case. *Cureus* 2021;13: e18983.
54. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P et coll. Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international expert panel. *Diabetes* 2020;69:2037-47.

Euglycemic ketoacidosis due to sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: prevention, recognition, and treatment

Summary

Objective: To discuss euglycemic ketoacidosis, a rare, but serious adverse effect of sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) inhibitors. Pathophysiology and detection, management, and prevention strategies are also reviewed.

Data sources and study selection: A review of the scientific literature published between 2010 and 2024 in databases such as PubMed and Google Scholar was conducted using and linking keywords such as *diabetic ketoacidosis*, *diagnosis*, *euglycemic ketoacidosis*, *iSGLT2*, *management*, *non-diabetic ketoacidosis*, *normoglycemic ketoacidosis*, *prevention*, *SGLT2 inhibitors*, *sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors*.

Subject review: Euglycemic ketoacidosis is a diagnostic challenge. Multiple precipitating factors associated with health status, lifestyle habits, and the concomitant use of certain medications may predispose patients to the development of euglycemic ketoacidosis. Hospital treatment is based on three main principles: fluid resuscitation, correction of ketoacidosis, and prevention of hypoglycemia. Ketone monitoring could enable early detection of euglycemic ketoacidosis in the postoperative setting. Management of medication during sick days is a crucial element to be discussed with patients to prevent euglycemic ketoacidosis secondary to SGLT-2 inhibitor use.

Conclusion: The pharmacist, whether working in the hospital or community setting, plays a key role in the management of SGLT-2 inhibitor-related euglycemic ketoacidosis.

Keywords: euglycemic ketoacidosis, canagliflozin, dapagliflozin, diagnosis, empagliflozin, iSGLT2, prevention

Comportement des agents conversationnels quant aux rôles et retombées du pharmacien : une étude exploratoire

Nicolas Martel-Côté¹, B.Sc., Lydia Taibi¹, candidate au Pharm.D., Juliette Vérot¹, candidate au Pharm.D., Anaïs Daydé¹ candidate au Pharm.D., Manon Marc¹ candidate au Pharm.D., Mathilde Dupré¹ candidate au Pharm.D., Denis Lebel², B.Pharm., M.Sc., F.C.S.H.P., F.O.P.Q., Jean-François Bussières^{3,4}, B.Pharm., M.Sc., M.B.A., F.C.S.H.P., F.O.P.Q.

¹Assistant(e) de recherche au moment de l'étude, Département de pharmacie, unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

²Chef, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacien, responsable, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁴Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Reçu le 12 mars 2024; Accepté après révision le 16 mai 2024

Résumé

Objectif : Décrire le profil général du comportement de deux agents conversationnels et leurs différentes versions existantes et qualifier l'adéquation des réponses proposées à des questions sur les rôles et retombées du pharmacien. Qualifier la justesse des références bibliographiques proposées par ces agents conversationnels.

Méthode : Étude descriptive et qualitative de type transversal exploratoire. Deux agents conversationnels ont été sélectionnés, soit ChatGPT (version 3.5 gratuite, version 4 payante) et Bing (trois versions, soit Bing équilibré, précis et créatif). Quarante-six questions sur les rôles et les retombées de l'activité pharmaceutique ont été formulées. Un panel de trois experts a été formé afin de juger de la justesse des réponses. De plus, la qualité des références a été décrite et évaluée. Seules des statistiques descriptives ont été effectuées.

Résultats : Les deux agents utilisés proposent une proportion très élevée de réponses jugées adéquates par le panel d'experts, soit 95 % (ChatGPT-3.5 et ChatGPT-4), 91 % (Bing équilibré), 98 % (Bing créatif) et 91 % (Bing précis). La proportion de références adéquates varie d'un agent à l'autre, soit 75 % (3/4, ChatGPT-3.5), 80 % (4/5, ChatGPT-4), 89 % (48/54, Bing équilibré), 91 % (133/146, Bing créatif) et 91 % (91/100, Bing précis).

Conclusion : Cette étude montre que deux agents conversationnels (Chat GPT-3.5, ChatGPT-4, Bing équilibré, précis, créatif) proposent des réponses adéquates à une série de questions entourant les rôles et retombées des pharmaciens. Toutefois, ChatGPT propose un nombre plus limité de références que Bing et parfois des références inadéquates ou inventées. Il apparaît donc nécessaire de continuer d'évaluer l'utilité et la justesse des agents conversationnels en pharmacie.

Mots-clés : agent conversationnel, intelligence artificielle, justesse, réponses, rôles et retombées du pharmacien

Introduction

Le rôle du pharmacien continue d'évoluer partout dans le monde. La pandémie de COVID-19 a contribué à l'élargissement des activités du pharmacien, en permettant notamment l'instauration de certains traitements, la prolongation ou l'ajustement des ordonnances de médicaments ou encore la vaccination des patients¹.

Dans la littérature, on mesure cette évolution par un nombre croissant d'articles portant sur les retombées du pharmacien. Par exemple, sur Pubmed, une recherche en texte libre des termes « impact AND pharmacist », donne plus de 1000 publications par année depuis 2021 alors qu'il

y en avait cinq fois moins dix ans plus tôt². Afin de mettre en valeur cette littérature, notre équipe de recherche met à jour périodiquement un site Web recensant les articles scientifiques portant sur les rôles du pharmacien et ses retombées (<https://impactpharmacie.org>)^{3,4}. Cette base de données peut être consultée en libre accès tant par les professionnels de la santé que le grand public.

Depuis le lancement de ChatGPT (Chat Generative Pre-trained Transformer, OpenAI, San Francisco, Californie, États-Unis) en novembre 2022, les professionnels de la santé se questionnent sur la place à donner aux agents conversationnels reposant sur l'intelligence artificielle⁵. Les premiers travaux publiés mettent en évidence des

Pour toute correspondance : Jean-François Bussières, CHU Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, Canada; Téléphone : 514 345-4603; Courriel : jean-francois.bussieres.hsj@ssss.gouv.qc.ca

possibilités d'application (p. ex. : aide à la rédaction scientifique, production de réponses efficaces dans un langage simple) et des préoccupations (p. ex. : production de fausses informations ou références, intégrité scientifique et plagiat)⁶.

Les agents conversationnels sont définis comme des « agents intelligents, intégrant l'intelligence artificielle à diverses fins. Par exemple, un agent conversationnel intelligent peut mettre à profit l'apprentissage d'un grand modèle de langage, lui permettant de prendre en compte une quantité de paramètres pour répondre à une grande variété de requêtes de façon syntaxiquement et sémantiquement correcte »⁷.

Il existe encore très peu de travaux sur le recours aux agents conversationnels en pharmacie. Ces outils sont notamment employés par les professionnels de la santé ainsi que le grand public pour répondre à une variété de questions. Que racontent-ils sur les rôles du pharmacien et les retombées de l'activité pharmaceutique? Proposent-ils davantage de réponses axées sur les pratiques classiques (p. ex. : distribution et vente de médicaments) ou sur le développement des soins pharmaceutiques? Doit-on s'inquiéter pour l'avenir de l'exercice de la pharmacie?

Fort de notre recherche de la littérature sur les rôles du pharmacien et les retombées de l'activité pharmaceutique, nous nous sommes intéressés à l'utilisation d'agents conversationnels en pharmacie sur ce sujet.

Méthode

Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive mixte (c.-à-d. qualitative et quantitative) de type transversal exploratoire.

Objectifs

L'objectif principal était de décrire le comportement général des différentes versions des deux agents conversationnels alimentés par l'intelligence artificielle et de qualifier la justesse des réponses à des questions sur les rôles et retombées du pharmacien. L'objectif secondaire était de qualifier la justesse des références bibliographiques obtenues.

Sélection des agents conversationnels

Deux agents conversationnels ont été sélectionnés, soit ChatGPT (version 3.5 gratuite, version 4 payante) et Bing (trois versions, soit Bing équilibré, précis et créatif) pour un total de cinq outils⁸. Ces agents ont été retenus pour leur popularité et leur disponibilité au Canada au moment de l'étude. Bien que ChatGPT-3.5 porte sur des données antérieures à 2021, le grand public est davantage susceptible d'opter pour ce dernier en raison de sa gratuité. Parmi les assistants de recherche ayant participé au projet, deux ont été mandatés pour se familiariser avec ces agents en posant, par exemple, des questions sans lien avec le sujet de l'étude. Par la suite, ils ont engagé la conversation à partir d'une séquence de questions prédéterminées sur les rôles et retombées des pharmaciens. Chaque question était posée de façon indépendante, c'est-à-dire sans demande de précision. Une assistante de recherche (JV) a posé les questions aux deux versions de ChatGPT tandis que l'autre (AD) a interrogé les trois versions de Bing.

Développement du questionnaire

Avant d'engager la conversation, l'équipe de recherche a dressé la liste, dans une séance d'échanges, des questions pertinentes à poser aux agents conversationnels. Les questions proposées visaient à décrire les rôles et les retombées des pharmaciens en officine ou en établissement de santé, en tenant compte de certaines affections ou patientèles et en explorant les différences possibles entre la pratique au Canada et en France ou ailleurs dans le monde. Les réponses obtenues devaient ressembler à celles d'un pharmacien ou d'un assistant de recherche du département de pharmacie. Toutes les questions étaient en anglais. Elles ont été révisées, reformulées de façon uniforme (c.-à-d. en privilégiant le même terme pour un élément commun) et organisées du général au spécifique. L'annexe présente la dernière version des questions retenues et leur séquence. Les questions ont été posées aux agents conversationnels en août 2023.

Analyse des réponses obtenues

Les réponses fournies ont été saisies dans un document différent par conversation. Trois experts, soit deux pharmaciens (JFB, DL) hospitaliers principaux participant à la conception et à la mise à jour de la plateforme Impact Pharmacie ainsi qu'un assistant de recherche (NMC) travaillant en pharmacovigilance ont été invités à évaluer indépendamment la justesse de chaque réponse pour chacune des versions des deux agents conversationnels. Une réponse était jugée adéquate si elle ne contenait pas de fausseté et qu'elle apportait un élément de contenu utile en phase avec la question posée ou inadéquate. Les évaluations de la justesse des réponses ont été consignées par chacun des trois experts dans un fichier Excel. En présence d'au moins une divergence entre les trois experts, une discussion avait lieu afin d'obtenir un consensus.

Afin de décrire le comportement général des agents conversationnels et de qualifier la justesse des réponses obtenues, nous avons calculé le nombre de mots par conversation pour l'ensemble des questions posées, la proportion et le nombre de réponses écrites sous forme de listes à puces, comprenant une mise en garde sur la validité des informations citées, la proportion et le nombre de réponses par oui ou non aux questions fermées et la proportion et le nombre de réponses jugées adéquates par conversation.

Pour ce qui est des références bibliographiques, nous avons calculé le nombre de références par conversation, le nombre de références citées plus d'une fois par conversation, le type de références proposées (articles scientifiques, sites Web, autres), la capacité de retracer la référence (oui ou non), l'année de publication (avant septembre 2017, de septembre 2017 à ce jour ou non applicable), la qualité scientifique (étude scientifique, autre, non applicable), le nombre/la proportion de références adéquates par rapport à la question posée. De plus, un indice de qualité (de 0 à 5) composite a été accordé à chacune des références. Il comportait cinq critères dichotomiques (conforme ou non) : 1) citation exacte (c.-à-d. libellé et accessibilité), 2) référence récente publiée après septembre 2017, 3) références de type scientifique (étude, revue de littérature ou systématique), 4) référence liée à la question posée, 5) référence pertinente par rapport

à la question posée. Par la suite, une note moyenne ($\pm$ écart type) a été calculée pour chaque conversation pour l'ensemble des références citées.

Afin d'illustrer l'agencement des réponses proposées par agent conversationnel, nous avons sélectionné, dans les réponses fournies à la question 1, en ordre de mention, les termes utilisés pour décrire les rôles du pharmacien. Enfin, nous avons recueilli des observations générales pour chacun des agents et effectué des statistiques descriptives seulement.

Résultats

Sur les quarante-six questions posées aux deux agents conversationnels sur les cinq conversations, trois questions (nos 12, 21 et 40) ont été exclues de l'analyse en raison de la perte des réponses des agents conversationnels (par erreur de recopie).

Profil général du comportement des agents

En ce qui concerne le comportement général des agents conversationnels (tableau 1), le nombre total de mots varie beaucoup d'un agent à l'autre (d'un minimum de 4619 mots pour Bing équilibré à un maximum de 15 436 mots pour ChatGPT-3.5). ChatGPT (toutes les versions) offre des réponses plus complètes, mieux structurées, comportant parfois des listes à puces tandis que Bing (équilibré et précis) propose des réponses plus courtes, souvent en un seul bloc, sans énumération ni liste. ChatGPT propose deux fois plus souvent que Bing des mises en garde sur la validité des informations citées. En revanche, Bing propose davantage de réponses courtes (oui ou non) aux questions fermées. Bing et ChatGPT-4 utilisent les données Web en temps quasi réel tandis que ChatGPT-3.5 utilise des données antérieures à septembre 2021.

Pour ce qui est de la justesse des réponses, les deux agents proposent une proportion très élevée de réponses jugées adéquates par le panel d'experts (de 91 % avec Bing équilibré ou précis à 98 % avec Bing créatif).

Les deux versions de ChatGPT ont fourni des réponses inadéquates aux questions 17 et 43. Quant à Bing, les trois

versions ont donné des réponses inadéquates à la question 43, deux versions (équilibré et précis) aux questions 25 et 37 et une version (Bing précis) aux questions 33 et 39 (équilibré).

Profil et justesse des références bibliographiques

Le nombre de références proposées par conversation varie de 12 à 152 (moyenne de 69 ± 59 références) par conversation. ChatGPT fournit beaucoup moins de références que Bing (16 ± 6 contre 103 ± 49). Il est plus facile de retracer les références avec Bing (de 96 à 99 %) qu'avec ChatGPT (de 25 à 33 %). En outre, le score moyen de qualité est plus élevé avec Bing (de 3,8 à 4,2 sur 5) que ChatGPT (de 0,9 à 1,2). Notons également que Bing répète souvent certaines références (13 ± 6 répétitions en moyenne pour Bing contre aucune pour ChatGPT).

Profil d'ordonnancement des réponses proposées par agent conversationnel

Le tableau 3 présente un profil, en ordre de mention, des rôles du pharmacien donné par chaque agent conversationnel. Comme il s'agit des réponses de chaque agent conversationnel, nous avons conservé les réponses originales, comme pour les questions en annexe.

Discussion

Cette étude de type exploratoire mixte présente le comportement d'agents conversationnels relatifs aux rôles et retombées de l'activité pharmaceutique. De façon générale, les réponses des agents conversationnels sont adéquates, mais les références proposées pour soutenir les réponses révèlent des problèmes de qualité.

Profil général du comportement des agents

Le comportement général des agents conversationnels varie tant dans la forme que dans la longueur de la réponse proposée. ChatGPT propose des réponses plus longues que Bing et utilise davantage de listes à puces pour ses énumérations. Il est également plus prudent que Bing en offrant des mises en garde sur certains éléments de réponse. En revanche, ChatGPT répond moins souvent que Bing par

Tableau 1. Profil général du comportement des agents conversationnels

Variables	ChatGPT-3.5	ChatGPT-4	Bing équilibré	Bing créatif	Bing précis
Humanisation de l'agent conversationnel	Absence complète d'agrément, réponse qui va droit au but	Absence complète d'agrément, réponse qui va droit au but	Formule de politesse générique à la fin	Retourne parfois la question, présence d'émoticônes	Formule de politesse générique à la fin
Mise en forme et lisibilité	Longues réponses séparées en paragraphes, conclusion	Longues réponses séparées en paragraphes, conclusion	Réponses concises et claires	Réponses concises et claires	Réponses concises et claires
Nombre total de mots pour l'ensemble des questions	15 436	12 667	4 619	14 601	7 354
Réponses écrites sous forme de listes à puces	35/43 (81 %)	33/43 (77 %)	5/43 (12 %)	31/43 (72 %)	7/43 (16 %)
Réponses comprenant une mise en garde sur la validité de l'information	9/43 (21 %)	9/43 (21 %)	4/43 (9 %)	5/43 (12 %)	4/43 (9 %)
Réponses par oui ou non aux questions fermées	7/17 (41 %)	8/17 (47 %)	11/17 (65 %)	12/17 (71 %)	9/17 (53 %)
Proportion de réponses adéquates	41/43 (95 %)	41/43 (95 %)	39/43 (91 %)	42/43 (98 %)	39/43 (91 %)

Tableau II. Profil descriptif des références proposées par conversation

Variables	ChatGPT-3.5	ChatGPT-4	Bing équilibré	Bing créatif	Bing précis
VOLET DESCRIPTIF					
Nombre de références proposées et citations					
Références proposées par conversation	12	20	55	152	101
Références citées plus d'une fois dans la conversation	0	0	9	19	10
Types de références proposées n/N (%)					
Articles scientifiques	12/12 (100 %)	20/20 (100 %)	23/55 (42 %)	83/152 (55 %)	62/101 (61 %)
Sites Web	0/12 (0 %)	0/20 (0 %)	26/55 (47 %)	52/152 (34 %)	30/101 (30 %)
Autre	0/12 (0 %)	0/20 (0 %)	6/55 (11 %)	17/152 (11 %)	9/101 (9 %)
Capacité de retracer la référence	4/12 (33 %)	5/20 (25 %)	54/55 (98 %)	146/152 (96 %)	100/101 (99 %)
Année de publication des références n/N (%)					
Avant septembre 2017	4/12 (33 %)	4/20 (20 %)	3/55 (5 %)	17/152 (11 %)	5/101 (5 %)
De septembre 2017 à aujourd'hui	0/12 (0 %)	1/20 (5 %)	51/55 (93 %)	129/152 (85 %)	95/101 (94 %)
Sans objet	8/12 (67 %)	15/20 (75 %)	1/55 (2 %)	6/152 (4 %)	1/101 (1 %)
VOLET ÉVALUATIF					
Évaluation de la qualité scientifique des références n/N (%)					
Articles scientifiques	4/12 (133 %)	5/20 (25 %)	22/55 (40 %)	62/152 (41 %)	57/101 (56 %)
Autre	0/12 (0 %)	0/20 (0 %)	32/55 (58 %)	84/152 (55 %)	43/101 (43 %)
Sans objet	8/12 (67 %)	15/20 (75 %)	1/55 (2 %)	6/152 (4 %)	1/101 (1 %)
Références adéquates pour la question posée ^a	3/4 (75 %)	4/5 (80 %)	48/54 (89 %)	133/146 (91 %)	91/100 (91 %)
Score moyen de qualité par conversation (moyenne ± écart type)	1,2/5 ± 1,8	0,9/5 ± 1,7	3,9/5 ± 0,9	3,8/5 ± 1,2	4,2/5 ± 1,0

^a Le calcul n'inclue pas les références catégorisées « Sans objet ».

oui ou non. Ces observations donnent un aperçu du comportement des agents conversationnels. Il faut toutefois vérifier la justesse des réponses reçues pour apprécier pleinement ces résultats. Notre étude montre ainsi que les deux agents conversationnels proposent des réponses adéquates à la plupart des questions posées sur les rôles et l'influence du pharmacien. Il existe donc un corpus suffisant d'articles sur le Web pour nourrir ces modèles afin qu'ils proposent des réponses crédibles à des questions d'intérêt général. Ainsi, un professionnel, un patient ou un décideur se questionnant sur les rôles et retombées du pharmacien aura un portrait intéressant des tâches possibles de ce dernier. Bien que la plupart des réponses aient été jugées adéquates, il faut noter que les agents conversationnels

prennent peu position lorsque les questions visent à établir un rôle, un programme de soins ou une pratique à prioriser par rapport à un autre.

Bien qu'il n'existe pas d'études semblables à celle-ci, on trouve quelques initiatives sur le recours à des agents conversationnels dans la pratique pharmaceutique. Roosan et coll. ont montré que ChatGPT-4 avait résolu avec précision 39 cas sur 39 en repérant les interactions médicamenteuses, en fournissant des recommandations thérapeutiques et en formulant des plans de gestion généraux sans recommandations spécifiques⁹. Al-Dujaili et coll. ont observé un taux moyen de réussite de ChatGPT quant à la gestion de cas cliniques dans le temps de 70,8 % à la semaine 1, de 79,2 %

Tableau III. Profil des rôles du pharmacien donnés par chaque agent conversationnel en ordre de mention^a

Ordre de mention	ChatGPT-3.5	ChatGPT-4	Bing équilibré	Bing créatif	Bing précis
1	Dispensing medications (délivrance des médicaments)	Dispensing medications (délivrance des médicaments)	Receiving and filling prescriptions, measuring, preparing and distributing proper medications (réception et exécution des ordonnances, mesure, préparation et distribution des bons médicaments)	Prepares and dispenses medications (préparation et délivrance des médicaments)	Specializes in the right way to use, store, preserve and dispense medicine (spécialisation dans la bonne façon d'utiliser, d'entreposer, de conserver et de délivrer les médicaments)
2	Medication management, medication therapy management (gestion des médicaments et des traitements médicamenteux)	Counseling patients, healthcare advice (conseils aux patients, conseil sur la santé)	Communicating with medical professionals, providing pharmaceutical information to healthcare professionals (communication avec les médecins, information pharmaceutique aux professionnels de la santé)	Medication reviews, chronic disease management (révision des médicaments, traitement des maladies chroniques)	Educating patients, providing suggestions for over-the-counter medications (enseignement aux patients, suggestions de médicaments en vente libre)
3	Patient counseling, providing over-the-counter advice, drug information (conseils aux patients, conseils sur les médicaments en vente libre, informations sur les médicaments)	Checking for drug interactions, pharmaceutical care, therapy management (vérification des interactions médicamenteuses, soins pharmaceutiques, gestion des traitements médicamenteux)	Provide suggestions for over-the-counter medications, providing pharmaceutical expertise (suggestions sur les médicaments en vente libre, expertise pharmaceutique)	Immunization (vaccination)	Receiving and filling prescriptions, measuring, preparing and distributing (réception et exécution des ordonnances, préparation et distribution des médicaments)
4	Immunizations (vaccination)	Immunizations (vaccination)	Keeping track of inventory (suivi des stocks)	Wellness Programs (programmes de mieux-être)	Communicating with medical professionals (communication avec les professionnels de la santé)
5	Collaborating with healthcare providers (collaboration avec les professionnels de la santé)	Collaboration	Compounding (préparations magistrales)	Collaborate with patients, their families and other health care providers (collaboration avec les patients, leurs familles et les professionnels de la santé)	Keeping track of inventory (suivi des stocks)
6	Compounding medications (préparations magistrales)	Regulatory Compliance (respect des règlements)	Monitoring customers' drug therapies (suivi des traitements médicamenteux des patients)		Compounding (préparations magistrales)
7	Managing medication supply (gestion des stocks de médicaments)				Monitoring customers' drug therapies (suivi des traitements médicamenteux des patients)
8	Pharmacovigilance				
9	Public health Initiatives (initiatives en santé publique)				
10					

^a La traduction des énoncés se trouve entre parenthèses.

à la semaine 2 et de 75 % à la semaine 5. Ce taux comportait des variations plus importantes des réponses des experts internationaux en fonction de leur situation géographique¹⁰. Hsu et coll. ont comparé le taux d'exactitude des réponses données par ChatGPT et par un panel d'experts à des questions portant sur les interactions entre les médicaments et les remèdes traditionnels chinois¹¹. Le taux de pertinence des réponses de ChatGPT à 80 questions réelles sur les médicaments, choisies de façon aléatoire, était plus élevé que celui du panel d'experts hospitaliers (61 % contre 39 %). Al-Ashwal et coll. ont observé que Bing avait une plus grande précision et spécificité que Bard, ChatGPT-3.5 et ChatGPT-4 comparativement à un moteur d'analyse d'interactions médicamenteuses¹². Enfin, Fournier et coll. ont observé un taux de réponse adéquate plus faible que dans la plupart des études, variant de 30 à 57 % (taux moyen de 44 %) pour un choix de questions adressées à des pharmaciens par le personnel soignant et inscrites dans une base de données¹³. Ainsi, la performance des agents conversationnels varie selon le thème et la nature des questions posées. Ces données montrent une utilisation émergente des agents conversationnels en pharmacie. D'autres travaux devraient toutefois être menés sur les rôles et retombées de l'activité du pharmacien et de l'équipe technique.

Profil et justesse des références bibliographiques

La justesse des références bibliographiques proposées par Bing surpasse largement celle de ChatGPT. Ainsi, on note un nombre plus élevé de références (de 55 à 152 pour Bing contre 12 à 20 pour ChatGPT). Outre la quantité, les références proposées par Bing sont plus récentes et plus adéquates (de 89 à 91 % contre 75 à 80 %). De plus, la note moyenne de qualité par conversation est plus élevée avec Bing (de 3,8 à 4,2 sur 5 selon la version) qu'avec ChatGPT (de 0,9 à 1,2 sur 5 selon la version). L'agent conversationnel invente parfois des références en regroupant différentes informations provenant d'éléments véridiques (p. ex. : auteurs travaillant dans le domaine, mention de revues pertinentes), créant ainsi des références bibliographiques qui peuvent tromper l'utilisateur^{14,15}.

Profil de l'ordre des réponses proposées par agent conversationnel

Une analyse des rôles du pharmacien en ordre de première mention par agent conversationnel est intéressante. Bien que tous les agents proposent en première mention un rôle associé à la délivrance des médicaments, dès la deuxième mention, on observe un tri différent. Ainsi, ChatGPT-3.5 et Bing équilibré proposent un rôle lié à la gestion du traitement médicamenteux tandis que les trois autres mentionnent l'éducation thérapeutique. Trois agents conversationnels évoquent un rôle en vaccination et un seul nomme la pharmacovigilance comme rôle du pharmacien. Il est étonnant de constater que les deux versions de ChatGPT ou les trois versions de Bing ne proposent pas le même ordre, étant donné que toutes les questions ont été posées durant la même période. Une évolution des données utilisées par les agents ne peut expliquer cette divergence de hiérarchisation.

Par ailleurs, en considérant tous ces rôles, on obtient un profil détaillé et crédible de la contribution du pharmacien dans la société.

Devrait-on utiliser les agents conversationnels en pratique pharmaceutique?

Notre étude nous amène à constater que ces outils semblent incontournables en pharmacie, notamment parce que les étudiants, les collègues et les patients les utiliseront, peu importe les consignes, afin de répondre à des questions de curiosité, d'apprentissage ou pour résoudre un problème ou une situation donnée. Dans le cadre de leur pratique et pour leurs besoins personnels, les pharmaciens devraient, par conséquent, être exposés dès le début de leur formation à ces outils afin d'en découvrir les avantages et les limites selon le contexte et leur pratique. Kleebayoon et coll. notent que l'utilisation de ces agents conversationnels n'est pas sans risque et qu'il faut donc l'encadrer¹⁶. Toutefois, dans une revue narrative, Abdel-Aziz et coll. mentionnent qu'il existe encore très peu d'études dans la littérature sur l'emploi de l'intelligence artificielle dans les programmes de formation en pharmacie¹⁷. Ainsi, les cliniciens et les enseignants en pharmacie devraient discuter du recours à ces outils dans un cadre pédagogique.

Depuis notre étude, des nouveautés ont été annoncées concernant ces agents. En effet, depuis mai 2024, ChatGPT-4o intègre la lecture d'images ainsi que de contenus sonores et vidéo. Meta a lancé un agent conversationnel (Meta.ai) intégré notamment à Facebook et à Instagram. Quant à Microsoft, elle a rendu disponible son outil nommé Copilot. Google, pour sa part, intégrera prochainement son outil Gemini à son moteur de recherche. De plus, il existe une panoplie d'outils d'intelligence artificielle sur le marché, comme l'interface Poe (<https://poe.com>) qui offre un portail intégrant de nombreux outils.

Cette étude comporte des limites. Par exemple, l'échantillon de questions était relativement petit (46 questions) et portait sur un ensemble de sujets d'intérêt général. Une autre étude, comportant une séquence de questions plus spécifiques, pourrait donner des résultats différents. Le panel d'experts ne comportait que trois personnes : deux pharmaciens et un assistant de recherche ayant peu d'expérience avec les agents conversationnels. Un panel d'experts élargi pourrait aussi mener à un taux de justesse différent.

Compte tenu de l'évolution rapide de ce domaine, les réponses recueillies demeurent valides pour la période de l'étude et reflètent les versions offertes en août 2023. Le contenu des réponses peut évoluer dans le temps. Toutefois, le partage de cette expérience nous paraît très utile pour inciter les pharmaciens à s'intéresser aux agents conversationnels.

Conclusion

Cette étude descriptive et qualitative de type transversal exploratoire montre que deux agents conversationnels et leurs versions respectives (Chat GPT-3.5, ChatGPT-4, Bing équilibré, précis, créatif) proposent des réponses adéquates à une série de questions sur les rôles et retombées des pharmaciens. Toutefois, ChatGPT propose un nombre plus limité de références que Bing, et la majorité de ces références sont inadéquates ou inventées. Il apparaît nécessaire de continuer d'évaluer l'utilité et la justesse des agents conversationnels en pharmacie. En raison de l'évolution

rapide de ces outils, il est important de se familiariser avec eux, de se tenir à jour, de repérer les possibilités en pratique pharmaceutique, tant dans le cadre de la formation que de l'exercice professionnel. Des études diverses devraient être menées afin de vérifier la justesse des réponses proposées par l'intelligence artificielle et leur influence dans l'exercice de la pharmacie.

Annexe

Cet article comporte une annexe qui se trouve sur le site de *Pharmactuel* (www.pharmactuel.com).

Financement

Les auteurs n'ont déclaré aucun financement lié au présent article.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE sur la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Jean-François Bussières est membre du comité de rédaction de *Pharmactuel*. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts lié au présent article.

Références

1. Santos YS, de Souza Ferreira D, de Oliveira Silva ABM, da Silva Nunes CF, de Souza Oliveira SA, da Silva DT. Global overview of pharmacist and community pharmacy actions to address COVID-19: A scoping review. *Explor Res Clin Soc Pharm* 2023;10:100261.
2. National Library of Medicine. [en ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=pharmacist+AND+impact> (site visité le 15 mai 2024).
3. Guérin A, Lebel D, Bussières JF. Evidence for the role and impact of pharmacists: description of a website. *Can Pharm J (Ott)* 2015;73:229-38.
4. Monnier A, Jacolin C, Martel-Côté N, Côté-Sergerie C, Bussières JF. On a besoin d'un pharmacien plus que jamais... en  tes-vous convaincus ? *Le pharmacien clinicien* 2023;58: 370-71.
5. Eysenbach G. The role of ChatGPT, generative language models, and artificial intelligence in medical education: a conversation with ChatGPT and a call for papers. *JMIR Med Educ* 2023;9:e46885.
6. Dave T, Athaluri SA, Singh S. ChatGPT in medicine: an overview of its applications, advantages, limitations, future prospects, and ethical considerations. *Front Artif Intell* 2023; 6:1169595.
7. Agent conversationnel. [en ligne] <https://vitrine-linguistique.oqlf.gouv.qc.ca/fiche-gdt/fiche/26545036/agent-conversationnel> (site visité le 11 février 2025).
8. Open AI. ChatGPT. Differences between GPT-3.5 et GPT-4. [en ligne] <https://chatgpt.ch/en/differences-between-gpt-3-5-and-gpt-4/> (site visité le 15 mai 2024).
9. Roosan D, Padua P, Khan R, Khan H, Verzosa C, Wu Y. Effectiveness of ChatGPT in clinical pharmacy and the role of artificial intelligence in medication therapy management. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2024;64:422-28.e8.
10. Al-Dujaili Z, Omari S, Pillai J, Al Faraj A. Assessing the accuracy and consistency of ChatGPT in clinical pharmacy management: a preliminary analysis with clinical pharmacy experts worldwide. *Res Social Adm Pharm* 2023;19:1590-4.
11. Hsu HY, Hsu KC, Hou SY, Wu CL, Hsieh YW, Cheng YD. Examining real-world medication consultations and drug-herb interactions: ChatGPT performance evaluation. *JMIR Med Educ* 2023 Aug 21;9:e48433.
12. Al-Ashwal FY, Zawiah M, Gharaibeh L, Abu-Farha R, Bitar AN. Evaluating the sensitivity, specificity, and accuracy of ChatGPT-3.5, ChatGPT-4, Bing AI, and Bard against conventional drug-drug interactions clinical tools. *Drug Healthcare Patient Saf* 2023;15:137-47.
13. Fournier A, Fallet C, Sadeghipour F, Perrotet N. Assessing the applicability and appropriateness of ChatGPT in answering clinical pharmacy questions. *Ann Pharm Fr* 2024;82:507-13.
14. Jeyaraman M, Ramasubramanian S, Balaji S, Jeyaraman N, Nallakumarasamy A, Sharma S. ChatGPT in action: harnessing artificial intelligence potential and addressing ethical challenges in medicine, education, and scientific research. *World J Methodol* 2023;13:170-8.
15. Wagner MW, Ertl-Wagner BB. Accuracy of information and references using ChatGPT-3 for retrieval of clinical radiological information. *Can Assoc Radiol J* 2024;75:69-73.
16. Kleebayoon A, Wiwanitkit V. Performance and risks of ChatGPT used in drug information: comment. *Eur J Hosp Pharm* 2023;31:85-6.
17. Abdel Aziz MH, Rowe C, Southwood R, Nogid A, Berman S, Gustafson K. A scoping review of artificial intelligence within pharmacy education. *Am J Pharm Educ* 2024;88 :100615.

Behaviour of chatbots regarding the role and impact of pharmacists: an exploratory study

Objective: To describe the general behavioural profile of two chatbots and their different existing versions and to assess the adequacy of proposed answers to questions about the role and impact of pharmacists. To assess the accuracy of the bibliographic references provided by these chatbots.

Method: Descriptive and qualitative exploratory cross-sectional study. Two chatbots were selected: ChatGPT (free version 3.5, paid version 4) and Bing (three versions, namely Bing balanced, precise, and creative). Forty-six questions about the role and impact of pharmacist-led activities were developed. A panel of three experts was formed to assess the accuracy of chatbot answers. In addition, the quality of the references provided by the chatbots was described and evaluated. Descriptive statistics were conducted.

Results: The two chatbots provided a very high proportion of responses deemed adequate by the panel of experts, i.e. 95% (ChatGPT-3.5 and ChatGPT-4), 91% (Balanced Bing), 98% (Creative Bing) and 91% (Precise Bing). The proportion of adequate references varied from one chatbot to another, i.e. 75% (3/4, ChatGPT-3.5), 80% (4/5, ChatGPT-4), 89% (48/54, Balanced Bing), 91% (133/146, Creative Bing) and 91% (91/100, Precise Bing).

Conclusion: This study shows that two chatbots (Chat GPT-3.5, ChatGPT-4, Bing balanced, precise, creative) provide adequate answers to a series of questions surrounding the role and benefits associated with pharmacist-led activities. However, ChatGPT offers a more limited number of references than Bing and sometimes offers inadequate or invented references. It therefore seems necessary to continue to evaluate the usefulness and accuracy of chatbot use in pharmacy.

Keywords: chatbot, artificial intelligence, accuracy, answers, role and impact of the pharmacist

Gestion des défauts des fournitures pharmaceutiques

Tasnime-Aïcha Cherid¹, Jessie Grèves², DEP, Josée Robillard³, B.Pharm., DPH, Jean-Marc Forest⁴, B.Pharm., DPH, M.Sc.

¹ Candidate au doctorat de premier cycle en pharmacie au moment de la rédaction, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

² Cheffe d'équipe des assistants techniques en pharmacie, secteur fabrication, Département de pharmacie, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

³ Pharmacienne, Secteur des produits stériles, Hôpital Pierre-Boucher du Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Est, Longueuil (Québec) Canada;

⁴ Pharmacien, Secteur de la fabrication, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 26 janvier 2024; Accepté après révision le 15 mai 2024

Résumé

Objectifs : Dans les départements de pharmacie, les fournitures défectueuses sont inévitables. Cette situation est importante à gérer afin de préserver la satisfaction et de prodiguer des soins de qualité. Il devient intéressant de créer un formulaire permettant d'informer rapidement les fabricants ou les fournisseurs de la défectuosité des fournitures pharmaceutiques, dès la constatation du problème et généralement avant l'utilisation du produit.

Description de la problématique : La première étape consistait à analyser des fournitures présentant le plus fréquemment des défauts, puis faire des recherches en ligne sur des bases de données médicales et dans la base de données de Santé Canada. Un formulaire simplifié a ensuite été créé pour garantir la collecte précise d'informations et la transmission correcte aux compagnies. L'élaboration d'une procédure s'en est suivie.

Résolution de la problématique : Pendant les quatre semaines de ce projet, un formulaire de déclaration de fournitures défectueuses a été créé, ainsi qu'une procédure de gestion des fournitures pharmaceutiques. Néanmoins, un obstacle majeur s'est présenté sous forme de lenteur administrative lors de la communication avec les compagnies.

Conclusion : La création d'un formulaire de déclaration de fournitures pharmaceutiques défectueuses avant leur emploi dans un hôpital est utile pour garantir la qualité des soins ainsi que la sécurité des patients et du personnel et pour informer le fabricant ou le fournisseur. En facilitant la communication entre le Département de pharmacie et les fournisseurs, le formulaire contribue à une gestion plus efficace des fournitures pharmaceutiques et renforce la culture de la sécurité au sein de l'établissement.

Mots-clés : communication, fournitures pharmaceutiques, gestion des équipements et fournitures de l'hôpital, pharmacie, qualité des soins, innocuité du matériel, sécurité des patients

Introduction

La qualité des fournitures pharmaceutiques utilisées dans les hôpitaux joue un rôle essentiel dans la prestation de soins de santé de qualité. Les hôpitaux sont des établissements centrés sur la santé et le bien-être des patients. La fiabilité des produits qu'ils emploient est un élément clef pour garantir des soins efficaces et sûrs. Néanmoins, il est important de noter que, malgré les contrôles de qualité de l'industrie, des produits défectueux se retrouvent tout de même parfois dans ces établissements, notamment dans les départements de pharmacie.

Dans ce contexte, la création d'un formulaire de déclaration simplifié de fournitures pharmaceutiques défectueuses est souhaitable pour les hôpitaux. Ce formulaire vise à proposer

un mécanisme systématique, rapide et simple pour signaler et gérer les fournitures pharmaceutiques présentant des problèmes, tout en renforçant la communication avec les fournisseurs, leur permettant ainsi de s'améliorer. Le présent article examine les avantages de ce processus sur le plan de la communication avec les fournisseurs et de la sécurité des patients. Il met en évidence l'importance de cette démarche dans le contexte hospitalier, en insistant sur la nécessité de disposer de protocoles clairs pour la gestion des fournitures défectueuses. Enfin, il propose des pistes de solution pour éviter, comme c'est trop souvent le cas actuellement, que des fournitures défectueuses soient tout simplement jetées et remplacées par d'autres, sans qu'aucune trace ne soit gardée de cette manœuvre. La charge de travail étant élevée, il est malheureusement généralement plus simple jeter le matériel

Pour toute correspondance : Jean-Marc Forest, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, CANADA; téléphone : 514 345-4603; courriel : jean-marc.forest.hsj@ssss.gouv.qc.ca

défectueux et de continuer avec du matériel conforme, sans procéder au moindre suivi du problème. Le formulaire de déclaration de Santé Canada représente fréquemment une lourdeur non souhaitable, d'autant plus qu'au stade de la découverte de la défectuosité, aucun patient n'est touché.

Description de la problématique

Conception du formulaire

Dans le processus de création du formulaire de déclaration de fournitures défectueuses, la première étape est de trouver les entreprises dont les produits comportent le plus fréquemment des défauts de fabrication. Cette analyse a été menée par l'examen d'un bac récolté au fil des mois par les assistants techniques seniors en pharmacie (ATSP), contenant surtout des fournitures, quelques médicaments et du matériel pharmaceutique ne correspondant pas aux normes de qualité attendues, présentant des défectuosités ou s'étant brisé prématurément.

Les produits mis de côté étaient principalement :

- des seringues et des aiguilles dont la graduation était absente ou mal placée, la tête de piston était défectueuse ou dont des débris bloquaient le piston (plus d'une trentaine);
- des bouteilles d'eau stérile pour irrigation brisées;
- des solutions médicamenteuses non limpides, avec précipité évident;
- des gants contenant des particules.

Des recherches ont ensuite été effectuées dans les bases de données médicales de référence (par exemple : MedLINE et PubMed), en utilisant des termes comme « defect » et « supply » afin de mieux cerner le problème. Cependant, ces recherches n'ont pas abouti à des résultats concluants. Par la suite, une recherche menée dans la base de données de Santé Canada a permis de recueillir des informations sur les formulaires de déclaration d'incidents liés aux dispositifs médicaux afin de mieux comprendre les normes et les pratiques recommandées en matière de signalement des produits défectueux et des incidents liés aux dispositifs médicaux¹⁻³. Les informations obtenues ont servi à la création du prototype du formulaire de déclaration de fournitures défectueuses que le CHU Sainte-Justine pourrait utiliser au Département de pharmacie.

Pour recueillir des informations nécessaires en vue de concevoir le formulaire, des recherches ont également été menées en ligne sur les sites des principales compagnies touchées⁴⁻⁸. Cette démarche visait à comprendre les différentes politiques de retour de produits pharmaceutiques défectueux mises en place par ces compagnies.

Identification des informations nécessaires

Le formulaire, conçu pour faciliter la collecte d'informations précises au sein du Département de pharmacie, prévoit des champs obligatoires pour les données essentielles et des espaces pour des commentaires supplémentaires, au besoin. Ce formulaire a été créé en étroite collaboration avec la cheffe d'équipe des ATSP afin d'en assurer la convivialité et l'efficacité. Les informations requises sont les suivantes :

1. informations sur le produit : nom du produit, numéro de lot, date de péremption et nom de la compagnie;

2. nature de la défectuosité : description détaillée du problème rencontré et date de découverte de la défectuosité;
3. risques pour les patients ou pour le personnel: évaluation des préjudices potentiels pour les patients ou le personnel;
4. disponibilité d'un échantillon ou de photos;
5. coordonnées de la personne-ressource : nom, prénom, fonction, courriel, numéro de téléphone et poste et adresse du lieu d'emploi.

Intégration du formulaire

Le prototype du formulaire a été soumis à la cheffe d'équipe et au pharmacien responsable du secteur de la fabrication afin de recueillir leurs avis et qu'ils en évaluent la convivialité. Une fois les ajustements nécessaires apportés, le formulaire a été envoyé aux différentes compagnies partenaires, par courriel, pour solliciter leurs points de vue et leur suggérer de se servir de ce formulaire à l'avenir comme moyen principal, rapide et efficace, de communication lors de la découverte d'une défectuosité.

En complément du formulaire, une procédure a été élaborée pour l'intégrer dans le système de gestion du Département de pharmacie, en collaboration avec le groupe de travail sur les préparations stériles (GTPS) de l'Association des pharmaciens en établissement de santé (A.P.E.S.). Cette procédure permet aux ATSP et aux techniciens en pharmacie (TP) d'utiliser plus efficacement le formulaire de déclaration de fournitures pharmaceutiques défectueuses dans le cadre de leurs responsabilités, ce qui renforce la gestion globale des dispositifs pharmaceutiques au sein du Département de pharmacie de l'hôpital. Cette procédure est disponible sur le site Web de l'A.P.E.S. dans son microsite sur les produits stériles et non stériles (disponible uniquement aux membres de l'A.P.E.S.).

La procédure

La participation de différents professionnels du Département de pharmacie (p. ex. : ATSP, TP et pharmaciens) est importante pour la bonne mise en œuvre de cette procédure de déclaration. Certains équipements, installations et outils sont souhaitables, voire nécessaires, notamment des bacs de stockage spécialement destinés aux produits défectueux, des caméras (Web ou régulières, selon les spécifications de l'établissement), un logiciel informatique, ainsi qu'un système de suivi des courriels. La notification de la défectuosité commence lorsque le matériel pharmaceutique ne satisfait pas aux normes de qualité attendues, ne fonctionne pas correctement ou se brise prématurément, en cas de récurrence ou non du même problème pour plusieurs utilisateurs du même produit et en présence ou non d'un défaut présentant un risque pour la sécurité ou la santé.

La première étape consiste à informer rapidement le pharmacien de service, puis de rassembler les informations essentielles sur le produit défectueux. Cette collecte est importante avant d'entreprendre toute démarche de notification afin de faciliter la communication au sein du Département de pharmacie ainsi qu'avec les compagnies et de réduire d'éventuelles lenteurs administratives.

La deuxième étape consiste à fournir des photos du produit défectueux. Au CHU Sainte-Justine, une solution pratique pour simplifier la démarche, pour ceux qui découvrent un produit défectueux, est de prendre une photo mettant en

évidence la défectuosité, en y indiquant le numéro de lot et la date de péremption, à l'aide des caméras du Département de pharmacie. Cette méthode permet un transfert automatique de l'image vers le logiciel NUMERx2 (Gespharx / Québec, Canada) assurant ainsi la traçabilité du produit. La personne ayant découvert la défectuosité pourra ajouter, dans la case «commentaire», la date du jour, le terme «défectuosité», ainsi que ses initiales.

Après avoir identifié une défectuosité, il est essentiel de désigner une personne pour faciliter et superviser la communication avec les compagnies et pour en faire le suivi. Au CHU Sainte-Justine, cette personne est la cheffe d'équipe des ATSP du secteur concerné et éventuellement possiblement un TP. Ses principales responsabilités consistent à gérer la communication avec les fournisseurs. Une fois le formulaire rempli, il est envoyé par courriel, accompagné des photos en pièces jointes. Le formulaire est présenté en annexe (figure 1).

En outre, conformément aux recommandations de Santé Canada, il est fortement conseillé de notifier les incidents liés aux instruments médicaux dans les 30 jours suivant leur constatation¹⁻³. À noter toutefois que cette procédure ne concerne que les défectuosités de matériel à la pharmacie et donc avant qu'il soit utilisé avec le patient. C'est une procédure allégée qui n'inclut pas celle de Santé Canada ni celle du formulaire AH-223 du ministère de la Santé et des Services sociaux employée à l'interne⁴. En aucun cas, ce formulaire allégé ne pourrait être utilisé si un patient était touché.

La communication doit respecter les délais de notification établis par le fournisseur. Après examen des différentes politiques et procédures des compagnies, il a été conclu que les dommages visibles le jour de la livraison doivent être signalés idéalement le jour même, tandis que les dommages découverts au moment de l'utilisation seulement doivent être signalés dans les deux jours suivant leur découverte⁵⁻⁹.

Une copie du courriel doit être conservée pour permettre un suivi hebdomadaire plus efficace. Les compagnies répondent généralement dans un délai de sept à quatorze jours ouvrables. Au besoin, copier le responsable des approvisionnements du centre hospitalier sur le courriel adressé à la compagnie pour qu'il fasse le suivi, le cas échéant (p. ex. : lors du remplacement des médicaments ou des fournitures). Toutefois, dans la majorité des cas, il ne s'agit que de quelques articles défectueux, et sa participation est alors moins pertinente.

Retour des fournitures pharmaceutiques

Dès réception du formulaire de déclaration de fournitures pharmaceutiques défectueuses, le service à la clientèle de la compagnie traite en principe la demande. En fonction de la situation, la compagnie peut habituellement proposer trois options : un remboursement complet du prix d'achat, un remplacement par un produit en bon état ou aucune action. Il est important de noter que certaines compagnies peuvent demander des détails concernant la valeur du produit défectueux. La compagnie fournira un numéro d'autorisation de retour de marchandise (ARM) uniquement si elle accepte la demande de retour, et le produit doit être retourné, en règle générale, conformément aux instructions fournies par le service à la clientèle de la compagnie, dans les quatorze jours suivant la réception de ce numéro d'ARM.

En ce qui concerne les retours autorisés par les compagnies, ils se divisent en plusieurs catégories, notamment les erreurs d'expédition de la compagnie ou du grossiste fournisseur, les dommages visibles (produits présentant des dommages évidents à la livraison), et les dommages cachés (produits dont les dommages ne sont visibles que lors de l'utilisation)⁴⁻⁸. Il est important de préciser que la décision finale d'autorisation de retour reste à l'entière discrétion de la compagnie.

D'un autre côté, il y a des retours non autorisés selon les normes des compagnies, notamment les retours n'ayant pas reçu de numéro d'ARM, les produits achetés par «commande spéciale» ou non remboursables, les produits périmés (habituellement plus de six mois après la date de péremption indiquée sur l'emballage), les produits hors de leur emballage d'origine ou dont l'étiquette d'origine a été retirée, les produits qui ne sont plus commercialisés par la compagnie, ceux qui ont été endommagés par le client ou en raison d'erreurs du client, les produits abîmés par l'eau ou le feu, les produits inadéquatement manutentionnés, conservés ou entreposés, les produits retournés à la compagnie plus de trente jours après la date d'émission du numéro d'ARM et, enfin, ceux ayant une courte date de péremption acceptée au préalable par le client⁵⁻⁹.

Sur les quatre semaines de durée du projet, la première a été consacrée à la création du formulaire (en annexe), tandis que la deuxième et la troisième l'ont été à la conception initiale et à la révision de la procédure de gestion des défectuosités de fournitures pharmaceutiques.

Ces deux documents ont pour objectif de simplifier la communication et la gestion au sein du Département de pharmacie en cas de produits défectueux, permettant ainsi une coordination plus structurée des activités. Ils ont également pour but de faciliter la communication avec les compagnies, réduisant par le fait même la nécessité d'échanges de courriels incessants. Cette approche est susceptible de conduire à une meilleure notification des défectuosités, à une diminution des risques pour les patients et le personnel, à une amélioration de la qualité des soins avec une utilisation plus efficiente des ressources hospitalières. Elle permet aux compagnies pharmaceutiques et de fournitures connexes de mieux connaître les problèmes de leurs clients et ainsi de mieux y répondre.

Néanmoins, le principal obstacle rencontré résidait souvent dans la lenteur administrative liée à la communication avec les compagnies. Au cours des quatre semaines du projet, huit compagnies ont été contactées une première fois par courriel et seulement trois ont répondu. Après un second courriel de rappel, une compagnie supplémentaire a finalement répondu. Cette inefficacité dans les échanges administratifs peut entraver la résolution rapide des problèmes liés aux fournitures pharmaceutiques et décourager complètement le processus de déclaration, posant ainsi un défi à la gestion de la défectuosité. Deux exemples se sont produits lors de la réalisation du projet et sont présentés dans le tableau 1.

Discussion

Les hôpitaux sont l'un des piliers du système de santé, et la qualité des fournitures pharmaceutiques qu'ils utilisent

Tableau I. Défectuosités rencontrées spécifiquement durant la période de stage

Produit	Problème	Compagnie	Résultat obtenu
Tubulure pour pompe patient (Infusomat space pump IV set ^{MD})	Résidus présents dans l'emballage	B Braun	Communication avec le représentant efficace, mais grand nombre d'allers-retours de courriels
Aiguille BD	Sachet d'emballage vide	BD	Aucune réponse

revêt une importance pour la santé et le bien-être de la population. Le formulaire de déclaration des fournitures pharmaceutiques défectueuses joue un rôle intéressant dans cette démarche, car il constitue un outil structuré et simple d'emploi pour identifier, signaler et gérer les fournitures pharmaceutiques présentant des problèmes. En facilitant une communication claire et systématique avec les fournisseurs, il permet de s'occuper rapidement des produits défectueux et aux compagnies de prendre des mesures correctives immédiates pour réduire les risques pour les patients ou le personnel.

Les avantages de cette démarche s'étendent au-delà de la simple communication avec les fournisseurs, en retenant des éléments clefs qui méritent une attention détaillée :

1. Renforcement de la culture de la sécurité : le formulaire contribue à instaurer une culture de la sécurité, particulièrement au Département de pharmacie et, par ricochet, au sein de tout le centre hospitalier. En favorisant la documentation systématique des problèmes, il encourage une approche proactive de la sécurité des patients et du personnel ainsi que de la qualité des soins. Les professionnels de la santé sont incités à signaler les problèmes, renforçant ainsi l'engagement envers la sécurité et la transparence.
2. Notification immédiate des problèmes : le formulaire de déclaration de fournitures pharmaceutiques défectueuses crée un mécanisme spécifique pour la notification instantanée des problèmes liés aux produits. Cette fonctionnalité de signalement rapide des incidents permet ainsi aux fournisseurs de réagir de manière prompt et efficace. Cette réactivité peut entraîner des avantages significatifs et réduire les risques pour les patients et le personnel ainsi que les conséquences négatives.
3. Actions correctives efficaces : lorsqu'un produit défectueux est découvert, le formulaire facilite la mise en place d'actions correctives ciblées. Il permet de connaître précisément la nature du défaut, d'évaluer les risques et de mettre en œuvre des mesures pour les atténuer. Ces actions sont plus susceptibles d'être fructueuses grâce à la clarté et à l'exhaustivité des informations recueillies sur le formulaire.

Et il faut rappeler que le formulaire est conçu pour un usage exclusif en pharmacie, et uniquement pour les fournitures

défectueuses. Il ne signale donc que des défectuosités sporadiques. Un autre formulaire, comme celui présenté à la figure 2 en annexe, doit être employé pour demander un changement complet de produit lorsque cette dernière ne convient plus. Enfin, le service des approvisionnements a lancé un nouveau formulaire informatisé, pendant que le présent article était en révision, dont le but est exactement le même, soit la déclaration des défectuosités, ce qui montre le bien-fondé et l'utilité de la démarche. Les deux formulaires sont relativement semblables dans l'ensemble. Le département de pharmacie continuera d'utiliser son propre formulaire pour toutes les fournitures pharmaceutiques qu'il achète lui-même, permettant un meilleur encadrement du dossier.

Conclusion

La création d'un formulaire de déclaration de fournitures pharmaceutiques défectueuses représente un atout pour l'amélioration de la pratique hospitalière et la sécurité des patients. Il favorise une communication structurée, la réactivité face aux problèmes et la mise en œuvre de mesures correctives, tout en renforçant la culture de la sécurité au sein de l'établissement de santé. Les avantages englobent la réduction des risques, l'amélioration de la qualité des soins et une gestion plus efficace des dispositifs pharmaceutiques, contribuant ainsi à une meilleure prise en charge des patients et à une pratique médicale de grande qualité. Reste à voir si un tel outil pourra être mis en place dans nos établissements, si son utilisation pourra se maintenir, et si une version informatisée sera généralisée.

Annexe

Cet article comporte une annexe; elle est disponible sur le site de *Pharmactuel* (www.pharmactuel.com).

Financement

Les auteurs n'ont déclaré aucun financement pour le présent article.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE sur la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts lié au présent article.

Remerciements

Les auteurs remercient les ATSP du CHU Sainte-Justine qui ont partagé leurs avis et ont contribué à la réalisation du projet. Un remerciement est également adressé au GTPS de l'A.P.E.S. pour son soutien dans l'élaboration de la procédure de gestion des défectuosités de fournitures pharmaceutiques et l'ajout de cette procédure dans leur boîte à outils.

Références

1. Santé Canada Guidance on Mandatory Reporting for Hospitals. (Juin 2019) [en ligne]. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting/drugs-devices/guidance/Mandatory-reporting-hospitals-fra.pdf> (site visité le 12 octobre 2023).
2. Health Product Regulation Portal. Government of Canada. Formulaire de déclaration des effets indésirables des dispositifs médicaux. (Date de modification : 2021-07-14). [en ligne] https://hpr-rps.hres.ca/side-effects-reporting-form.php?form=medical_devices&lang=fr (site visité le 12 octobre 2023).
3. Règlement sur les produits dangereux, DORS/2015-17 (15 décembre 2022). [en ligne] <https://www.laws-lois.justice.gc.ca/fra/reglements/DORS-2015-17/> (site visité le 12 octobre 2023).
4. Gouvernement du Québec. Rapport de déclaration d'incident ou d'accident. AH-233-1_DT9034 (2021-02). [en ligne] [http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/intra/formres.nsf/c6dfb077f4130b4985256e38006a9ef0/d11170ca3d62f0be85257ca2005faf94/\\$FILE/AH-223-1_DT9034%20\(2021-02\)%20aper%C3%A7u.pdf](http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/intra/formres.nsf/c6dfb077f4130b4985256e38006a9ef0/d11170ca3d62f0be85257ca2005faf94/$FILE/AH-223-1_DT9034%20(2021-02)%20aper%C3%A7u.pdf) (site visité le 26 janvier 2025).
5. Ansell. Electrical resistance (2024 Ansell). [en ligne]. <https://www.ansell.com/ca/fr/hazards/electrical-resistance> (site visité le 5 octobre 2023).
6. Baxter Canada. Terms and Conditions (Mars 2019). [en ligne] https://www.baxter.ca/sites/g/files/ebysai1431/files/2019-03/terms_and_conditions_FR.PDF (site visité le 5 octobre 2023).
7. BD. Formulaire plainte de produit (15 juillet 2020). [en ligne] <https://www.bd.com/fr-ca/customer-support/product-incident-report> (site visité le 5 octobre 2023).
8. BD. Infection Prevention Product Catalog (15 juillet 2020). [en ligne] <https://www.bd.com/a/80755> (site visité le 5 octobre 2023).
9. Fresenius Kabi. Politique de retour de produits. (1^{er} janvier 2023) [en ligne] <https://www.fresenius-kabi.com/fr-ca/documents/Returned-Goods-Policy-FR-020423.pdf> (site visité le 5 octobre 2023).

Management of defective pharmacy supplies

Summary

Objectives: Defective supplies are inevitable in pharmacy departments. This situation is important to manage to maintain satisfaction and provision of quality care. A form allowing staff to quickly inform manufacturers or providers of defective pharmaceutical supplies, as soon as the problem is identified and generally before the product is used, would be useful.

Problem description: The first step was to identify which supplies were most frequently found to be defective and then conduct online research of medical databases and Health Canada's database. A simplified form was then created to ensure accurate information collection and adequate transmission to companies. A procedure was then developed.

Problem resolution: During the four week project, a form for reporting defective supplies was created, and a procedure for managing pharmacy supplies was written. However, a major obstacle was the administrative delays in communicating with companies.

Conclusion: The creation of a form for reporting defective pharmacy supplies prior to their use in-hospital is useful for ensuring quality of care as well as patient and staff safety and for informing the manufacturer or supplier. By facilitating communication between the department of pharmacy and suppliers, the form contributes to more effective management of pharmacy supplies and reinforces the culture of safety.

Keywords: communication, pharmaceutical supplies, hospital equipment and supplies management, pharmacy, care quality, material safety, patient safety