



ORGANISATION DES SOINS ET DES SERVICES PHARMACEUTIQUES DANS UNE UNITÉ DE SOINS INTENSIFS AU QUÉBEC DANS UN CONTEXTE DE PANDÉMIE

Document élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts en soins intensifs de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec

Décembre 2020

L'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) est un syndicat professionnel constitué en personne morale en vertu de la Loi sur les syndicats professionnels (L.R.Q., chapitre S-40). Elle s'assure de la valorisation et de l'avancement de la pratique pharmaceutique en prenant appui sur l'expertise, les initiatives et les réalisations innovatrices de ses membres. L'A.P.E.S. a également la responsabilité de défendre et de faire progresser les intérêts professionnels et économiques de ses membres auprès des autorités compétentes. L'A.P.E.S. représente l'ensemble des pharmaciens répartis dans toutes les catégories d'établissements publics de santé du Québec.

RÉDACTION, CONSULTATIONS ET REMERCIEMENTS

ÉQUIPE DE PROJET

Auteurs

Par ordre alphabétique :

Don-Kéléna Awissi, B.Pharm., M.Sc., BCPS

Pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

Geneviève Lebrun, B.Pharm., M.Sc., BCCCP

Pharmacienne, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières du CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Anne Létourneau, B.Pharm., M.Sc.

Pharmacienne, Hôpital du Haut-Richelieu du CISSS de la Montérégie-Centre

Insaf Tair, Pharm.D., M.Sc.

Pharmacienne, Hôpital Notre-Dame du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Joanie Turcotte, B.Pharm., M.Sc.

Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval

Réviseur

David Williamson, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.

Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Chercheur au Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur

Pharmacien, Hôpital du Sacré-Cœur-de-Montréal du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Lecteur externe

Marc Perreault, M.Sc., Pharm.D, BCPS, FSCPH, FOPQ

Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Pharmacien, Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill

ÉQUIPE DE L'ÉDITION

Coordination et révision

François E. Lalonde, B.Pharm., M.Sc.

Pharmacien et adjoint professionnel à la direction générale, A.P.E.S.

Révision linguistique

Marie-Claude Coppex-Mudry, M. A.

Linguiste, Coppex-Rédaction enr.

Conception graphique

Dominic Blais

Graphiste, Cab Design

Avec la collaboration de

Blandine Ceccarelli, adjointe administrative, A.P.E.S.

Sonia Fredj, conseillère en communication, A.P.E.S.

Le présent document a été validé par les membres du Regroupement de pharmaciens experts (RPE) en soins intensifs de l'A.P.E.S.

REMERCIEMENTS

Le RPE en soins intensifs tient à remercier les membres du conseil d'administration de l'A.P.E.S., notamment M. François Paradis, président, et M^{me} Linda Vaillant, directrice générale, ainsi que M. François E. Lalonde, adjoint professionnel à la direction générale, pour leur engagement et leur soutien à la rédaction et à la diffusion de cet outil. Le RPE en soins intensifs remercie également MM. David Williamson et Marc Perreault pour leurs commentaires ainsi que les membres de la permanence de l'A.P.E.S. qui ont contribué à l'élaboration et à la révision de ce document.

Dépôt légal

Copyright© 2020 A.P.E.S. – tous droits réservés

ISBN : 978-2-9817904-8-4

Dépôt légal – Bibliothèque Nationale du Québec, 2020

Dépôt légal – Bibliothèque Nationale du Canada, 2020



A.P.E.S.

4050, rue Molson, bureau 320, Montréal (Québec) H1Y 3N1

Téléphone : 514 286-0776

Télécopieur : 514 286-1081

Courrier électronique : info@apesquebec.org

Pour citer ce document : Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Organisation des soins et des services pharmaceutiques dans une unité de soins intensifs au Québec dans un contexte de pandémie. Document élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts en soins intensifs. Montréal, Québec : A.P.E.S.;2020. 23 p.

AVERTISSEMENT

Ce document a pour objectif principal d'outiller les pharmaciens pour l'organisation des soins et des services pharmaceutiques aux SI dans un contexte de pandémie, grâce à l'expérience de pairs œuvrant dans des établissements de missions différentes au cours de la première vague de la pandémie de COVID-19. Il est important de souligner que les éléments présentés dans ce document sont des pistes de solutions possibles, sans être des recommandations applicables dans leur intégralité. Le lecteur est fortement invité à consulter les références citées dans ce document ainsi que toutes les autres récemment publiées sur le sujet.

MEMBRES DU RPE EN SOINS INTENSIFS DE L'A.P.E.S.

Liste des membres du RPE en soins intensifs au moment de la rédaction ou de la validation du présent document.

Par ordre alphabétique :

Sarah Anctil, B.Pharm., M.Sc.

Pharmacienne, Hôtel-Dieu de Lévis du CISSS de Chaudière-Appalaches

Don-Kéléna Awissi, B.Pharm., M.Sc., BCPS
Pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal

Guila Sarah Benyayer, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacienne, Hôpital général juif du CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Hugues Blain, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacien, Hôpital Fleurimont du CIUSSS de l'Estrie - CHUS

Rosa Boudjemai, Pharm.D., M.Sc., BCCCP
Pharmacienne, Hôpital général juif du CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Anissa Capilnean, Pharm.D., M.Sc., BCCCP
Pharmacienne, Hôpital Royal Victoria et Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill

Magali Cloutier, Pharm.D., M.Sc.
Pharmacienne, Hôpital Honoré-Mercier du CISSS de la Montérégie-Est

Denis Dao, Pharm.D., M.Sc., BCCCP
Pharmacien, Hôpital général juif du CIUSSS du Centre-Ouest-de-l'Île-de-Montréal

Marie-Soleil Delisle, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacienne, Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill

Mathieu Desgroseillers, Pharm.D., M.Sc., BCCCP
Pharmacien, Hôpital Honoré-Mercier du CISSS de la Montérégie-Est

Anh Thu Do, Pharm.D., M.Sc., BCPS
Pharmacienne, Site Glen du Centre universitaire de santé McGill

Marie-Kim Héraud, Pharm.D., M.Sc.
Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Philippe Hogan, Pharm.D., M.Sc., M.Sc. (pharmacologie)
Pharmacien, Hôpital de Saint-Jérôme du CISSS des Laurentides

Michel Korkemaz, B.Sc., Pharm.D., M.Sc.
Pharmacien, Hôpital de Saint-Eustache du CISSS des Laurentides

Geneviève Lebrun, B.Pharm., M.Sc., BCCCP
Pharmacienne, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières du CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Anne Létourneau, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacienne, Hôpital du Haut-Richelieu du CISSS de la Montérégie-Centre

Christopher Marquis, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacien, Soins intensifs pédiatriques, CHU Sainte-Justine

Marie-Laurence Parent-Blais, Pharm.D., M.Sc.
Pharmacienne, Hôpital du Haut-Richelieu du CISSS de la Montérégie-Centre

Johanne Poudrette, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacienne, Hôpital du Haut-Richelieu du CISSS de la Montérégie-Centre

Anthony Rainone, Pharm.D., M.Sc., M.Sc. (immunologie)
Pharmacien, Hôpital général de Montréal du Centre universitaire de santé McGill

Insaf Tair, Pharm.D., M.Sc.
Pharmacienne, Hôpital Notre-Dame du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Joanie Turcotte, B.Pharm., M.Sc.
Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval

TABLE DES MATIÈRES

MISE EN CONTEXTE	1
ENJEUX ET DÉFIS ORGANISATIONNELS	3
Ressources humaines et réorganisation des soins et services pharmaceutiques	3
Ressources matérielles et gestion des pénuries	3
Réduction de la contamination du personnel et du matériel	3
Données scientifiques et procédures en évolution	4
PISTES DE SOLUTION	5
Ressources humaines et réorganisation des soins et services pharmaceutiques	5
Ressources matérielles et gestion des pénuries	7
Réduction de la contamination du personnel et du matériel	9
Données scientifiques et procédures en évolution	13
Références	15

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

ACCP	<u>American College of Clinical Pharmacy</u>
A.P.E.S.	<u>Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec</u>
ATSP	<u>Assistant technique senior en pharmacie</u>
CAD	<u>Cabinet automatisé décentralisé</u>
CHAUR	<u>Centre hospitalier affilié universitaire régional</u>
CISSS	<u>Centre intégré de santé et de services sociaux</u>
CIUSSS	<u>Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux</u>
COVID-19	<u>Maladie à coronavirus causée par le SARS-CoV-2</u>
EPI	<u>Équipement de protection individuel</u>
INESSS	<u>Institut national d'excellence en santé et services sociaux</u>
IUCPQ-UL	<u>Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec - Université Laval</u>
IV	<u>Intraveineux</u>
NEJM	<u>New England Journal of Medicine</u>
OIP	<u>Ordonnance imprimée préformatée</u>
OPQ	<u>Ordre des pharmaciens du Québec</u>
PAS	<u>Programme d'accès spécial</u>
PO	<u>Par la bouche (<i>per os</i>)</u>
RPE	<u>Regroupement de pharmaciens experts</u>
SCAS	<u>Service centralisé d'addition aux solutés</u>
SCCM	<u>Society of Critical Care Medicine</u>
SCPH	<u>Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux</u>
SI	<u>Soins intensifs</u>
STAT	<u>Ordonnance devant être traitée immédiatement</u>
USI	<u>Unité de soins intensifs</u>

MISE EN CONTEXTE

Entre mars et juin 2020, le Québec a été la province canadienne la plus touchée par la pandémie de la COVID-19. Au début de la première vague de la pandémie au Québec, le 20 mars 2020, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a publié un plan de contingence en quatre phases pour les établissements de santé du Québec (1). Tous les établissements ont dû procéder à une réorganisation rapide afin d'accueillir des patients atteints de la COVID-19, avec un accent particulier mis sur la disponibilité des lits de soins intensifs (SI) pour les patients nécessitant un soutien ventilatoire. Les départements de pharmacie ont participé à cette réorganisation, plus spécifiquement en ce qui a trait directement et indirectement aux services et aux soins pharmaceutiques. Chaque établissement a vécu l'expérience différemment. Ce document a pour objectif principal d'outiller les pharmaciens pour l'organisation des soins et des services pharmaceutiques aux SI dans un contexte de pandémie, grâce à l'expérience de pairs œuvrant dans des établissements de missions différentes au cours de la première vague de la pandémie de COVID-19.

Au départ, les différences dans l'expérience que chaque centre hospitalier a vécue proviennent de leur niveau d'alerte de centre désigné selon le plan de contingence du MSSS (1). La réorganisation des lits de ces centres désignés dans des chambres individuelles à pression négative ou en des unités entièrement à pression négative a été un élément déterminant de la réorganisation des soins et des services pharmaceutiques. Afin de brosser le portrait des changements réalisés, plusieurs centres désignés de niveaux d'alerte 1 et 2 ont colligé les stratégies mises en place. Afin de bien situer le contexte et à titre d'exemple, cinq centres hospitaliers ont été retenus pour faire état d'une réalité qui a été différente selon les régions et qui a influencé la réorganisation des soins et des services pharmaceutiques.

L'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval (IUCPQ-UL) a fait partie des quatre centres désignés de phase un. Des patients des régions de la Capitale-Nationale, de Chaudière-Appalaches, du Bas St-Laurent, de la Gaspésie et de la Côte-Nord y ont été transférés au cours de la première vague de la pandémie. La capacité des SI pulmonaires est passée de 10 à 36 lits dans des chambres individuelles à pression négative en différentes zones froides, tièdes et chaudes et 25 lits de SI ont été maintenus pour la cardiologie et la chirurgie cardiaque dans une autre zone froide.

Quant à l'Hôpital Notre-Dame du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, il a fait partie des centres désignés de phase deux. Des patients de Montréal y ont été transférés au cours de la première vague de la pandémie. La capacité des SI étant initialement de huit lits, l'aménagement d'une unité de soins intensifs (USI) au bloc opératoire a permis d'ajouter 16 lits supplémentaires pour les patients atteints de la COVID-19. Cette zone chaude a été aménagée en une unité entièrement à pression négative.

L'Hôpital Maisonneuve-Rosemont du CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal a fait partie des centres désignés de phase deux. La capacité des SI est passée de 16 à 49 lits répartis en 26 lits en zones tièdes et chaudes ainsi que 23 lits en zone froide. Un système en pression négative a été appliqué à l'ensemble de l'unité.

Concernant le Centre hospitalier affilié universitaire (CHAUR) de Trois-Rivières du CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, il a également fait partie des centres désignés de phase deux. Des patients de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec et de Lanaudière y ont été transférés au cours de la première vague de la pandémie. La capacité des SI est passée de 18 à 42 lits, répartis en 16 lits en zone chaude et 26 lits en zones froides et tièdes. La zone chaude a été aménagée en une unité entièrement à pression négative.

Finalement, l'Hôpital du Haut-Richelieu du CISSS de la Montérégie-Centre a fait partie des centres désignés de phase quatre. Les 18 lits des SI, dont quatre dans des chambres individuelles à pression négative, ont été conservés. Les patients atteints de la COVID-19 ont été transférés vers un centre désigné des phases un à trois.

Plusieurs enjeux et défis organisationnels rencontrés au début et au cours de la réorganisation ont également influencé la réorganisation des soins et des services pharmaceutiques, notamment l'état des connaissances cliniques pour la prise en charge des patients atteints de la COVID-19 ainsi que de nombreuses considérations quant aux ressources humaines et matérielles. Le maintien des activités d'enseignement et de recherche en plus des activités cliniques a également été considéré.

ENJEUX ET DÉFIS ORGANISATIONNELS

RESSOURCES HUMAINES ET RÉORGANISATION DES SOINS ET SERVICES PHARMACEUTIQUES

Étant donné la progression du nombre de patients atteints de la COVID-19, la complexité des cas et les nombreux changements opérationnels à la pharmacie, les départements de pharmacie ont fait face à des défis d'organisation et de structuration du personnel. En plus de l'augmentation de la demande, les pharmaciens œuvrant aux SI se sont retrouvés encore plus sollicités avec l'afflux de personnel infirmier et médical novice ou effectuant un retour après une période d'absence aux SI. Il a fallu réorganiser les tâches du pharmacien à l'USI et former de nouveaux pharmaciens pour y œuvrer.

De plus, le personnel de la pharmacie, les pharmaciens comme les assistants techniques seniors en pharmacie (ATSP), était parfois mal à l'aise de prodiguer des services pharmaceutiques dans les zones contaminées. Il s'agit d'une difficulté à laquelle plusieurs départements de pharmacie ont dû faire face. Durant cette période d'incertitude et de stress, il a également fallu préserver la santé mentale et physique des pharmaciens œuvrant aux SI.

Enfin, la mission d'enseignement des établissements demeure importante même en contexte de pandémie. L'organisation des stages et le déroulement attendu d'une rotation clinique aux SI ont été bouleversés dans un contexte d'urgence sanitaire.

RESSOURCES MATÉRIELLES ET GESTION DES PÉNURIES

Les pharmaciens d'établissements ont fait face à une quantité limitée de données probantes et de lignes directrices pour les guider dans la gestion des services pharmaceutiques en période de pandémie. Parmi les questionnements, les pharmaciens ont dû réagir face à la pénurie de médicaments de soins critiques utilisés pour les patients atteints de la COVID-19. L'enjeu de l'approvisionnement des médicaments est particulièrement important en contexte de pandémie, puisque la demande mondiale augmente massivement et que tous les niveaux de la chaîne d'approvisionnement sont touchés. La pénurie de certains médicaments aux SI était déjà présente et s'est accentuée avec la pandémie. De plus, l'utilisation de molécules nécessitant une demande au Programme d'accès spécial (PAS) de Santé Canada ou l'enrôlement à des études cliniques peuvent entraîner des retards de prise en charge des patients.

RÉDUCTION DE LA CONTAMINATION DU PERSONNEL ET DU MATÉRIEL

Le personnel de l'établissement est exposé au risque de contamination par le virus de la COVID-19 par différents vecteurs notamment :

- Le travail direct dans une zone contaminée sans équipement de protection individuel (EPI) adéquat;
- Le contact étroit entre les employés;
- Le contact lors des soins prodigués au patient;
- La contamination par le matériel ou les médicaments.

Devant ces différents risques, les départements de pharmacie ont réfléchi à des moyens de réduire non seulement l'exposition et la contamination des pharmaciens et des ATSP, mais aussi la contamination du matériel et des médicaments. Les différentes réorganisations des unités de soins en zones chaudes, froides et tièdes, qui se sont modifiées au fil du temps, ont nécessité une réorganisation rapide du circuit du médicament. Que les USI aient été réorganisées en unités chaudes ou que de nouvelles USI COVID-19 aient été déployées, il a fallu apporter des ajustements importants au circuit du médicament. En fonction de l'organisation de l'unité, les pharmaciens des SI ont également mis en place des moyens pour réduire l'exposition du personnel infirmier au virus lors de l'administration des médicaments.

DONNÉES SCIENTIFIQUES ET PROCÉDURES EN ÉVOLUTION

Au moment de la première vague de l'épidémie, peu de littérature scientifique portait sur la physiopathologie de la maladie, les moyens de prévention et la prise en charge de la COVID-19. Devant l'urgence d'obtenir des réponses à ces interrogations, les scientifiques du monde entier se sont mobilisés pour étudier ce nouveau virus, ils ont ainsi fourni une quantité impressionnante de publications scientifiques en un court laps de temps. Les cliniciens, qui se sont rapidement retrouvés submergés par ces informations venant de toutes parts (études cliniques, recommandations de sociétés savantes, opinions d'experts, recommandations et directives locales, nationales et internationales) ont dû constamment ajuster leur pratique.

PISTES DE SOLUTION

Il est important de souligner que les éléments présentés dans ce document sont des pistes de solutions possibles, sans être des recommandations applicables dans leur intégralité. Celles-ci peuvent être applicables ou non dans un centre hospitalier donné en fonction notamment des lieux physiques des zones chaudes.

Il est important de souligner que les éléments présentés dans ce document sont des pistes de solutions possibles, sans être des recommandations applicables dans leur intégralité. Celles-ci peuvent être applicables ou non dans un centre hospitalier donné en fonction notamment des lieux physiques des zones chaudes. Certains principes peuvent s'appliquer à la prise en charge de tous les patients atteints de la COVID-19 aux SI. D'autres principes sont plus spécifiques aux zones chaudes avec des chambres individuelles à pression négative comparativement aux zones chaudes dont l'unité est entièrement à pression négative. Le lecteur est invité à consulter le guide sur la réorganisation des soins intensifs à l'ère de la COVID-19 de la Society of Critical Care Medicine (SCCM) pour voir d'autres stratégies possibles à mettre en place aux soins intensifs mais qui ne sont pas abordées dans le présent outil (2).

RESSOURCES HUMAINES ET RÉORGANISATION DES SOINS ET SERVICES PHARMACEUTIQUES

Augmentation de la charge de travail

En plus de la clientèle usuelle hospitalisée dans chaque USI à travers le Québec, les patients atteints de la COVID-19 sont admis dans des proportions différentes selon les milieux de soins. Cette population particulière de patients, requérant un soutien ventilatoire et ayant des besoins élevés de sédation et d'analgésie, nécessite, au même titre que les autres patients admis dans une USI, des soins pharmaceutiques particulièrement délicats quand les données de la littérature pharmacologique sont en constante évolution. Tel que nous l'avons mentionné précédemment, les centres hospitaliers ont vu leur capacité de lits doubler, voire tripler.

Dans ce contexte, le RPE en soins intensifs propose certaines actions, dont les suivantes :

- Étendre l'offre de soins pharmaceutiques 7 jours sur 7 et ajuster les heures de travail pour répondre à la demande.
- Utiliser à bon escient les pharmaciens d'établissements possédant une expertise en soins critiques, par exemple,
 - en les libérant du secteur de la validation des ordonnances pour optimiser le temps clinique;
 - en ayant recours à la télépharmacie ou à la validation à distance dans les installations aux ressources humaines limitées afin de tirer le meilleur parti du temps clinique.
- Ajouter un ou plusieurs pharmaciens d'établissements pour la couverture des différentes zones.
- *L'Outil de référence sur le rôle du pharmacien d'établissement de soins intensifs* publié par l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) en 2018 constitue un document de référence pour le ratio pharmacien-patient requis et pour le modèle de pratique (3).
- Mettre en place de nouvelles modalités de suivi pharmaceutique applicables selon la disposition de chaque unité dans le respect des normes régissant les déplacements entre les différentes zones, par exemple :
 - Présence physique à l'unité de soins;
 - Discussion avec l'équipe traitante avec une analyse à distance du dossier;
 - Consultation et tournée téléphoniques.
- Former de nouveaux pharmaciens aux SI ou mettre en place un processus de mise à jour des pharmaciens ayant déjà œuvré aux SI. Plusieurs éléments peuvent faciliter la formation et la mise à jour, dont :
 - Établir un système de mentorat ou de jumelage avec des pharmaciens d'expérience;
 - Établir une liste de ressources de formation de base : *Critical care pharmacotherapy* de l'American College of Clinical Pharmacy (ACCP), cours offerts en ligne par la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux (SCPH), les soirées de formation continue de l'A.P.E.S., le *New England journal of medicine* (NEJM) 360, etc.;
 - Procurer des ordonnances imprimées et préformatées (OIP) pour le jour de l'admission aux SI, le remplacement électrolytique, la thromboprophylaxie et toute autre thérapie particulière, spécifique aux SI, qui faciliteront le travail du pharmacien nouvellement intégré;
 - Rédiger et partager des guides de pratique locaux.
- Développer des ententes interétablissements pour permettre aux pharmaciens des SI de soutenir les installations qui manquent d'effectifs.
- Désigner à l'intérieur des CIUSSS et des CISSS des pharmaciens ressources pour soutenir les milieux ne pouvant offrir de couverture clinique aux SI.
- Mettre à la disposition des équipes des SI des outils cliniques facilement accessibles, par exemple :
 - Guide de perfusion de médicaments de soins critiques ou manuel d'administration des médicaments;
 - Logiciel ou tableau de compatibilité des médicaments intraveineux (IV);
 - Outils de référence pour l'ajustement des médicaments lors d'insuffisance rénale et de thérapie de remplacement rénal.

- Développer et diffuser des OIP ou un guide de pratique de sédation, d'analgésie et de curarisation en contexte de pandémie de la COVID-19 afin d'assurer une gestion optimale de médicaments en pénurie.
- S'assurer de mécanismes de communication efficaces auprès des membres de l'équipe des professionnels des SI.
- Assurer une priorisation adéquate et un traitement efficient des ordonnances des SI et modifier la chaîne de travail au besoin, par exemple :
 - Désigner un ATSP et un pharmacien à la saisie et à la validation des ordonnances des SI;
 - Assurer des ressources humaines suffisantes selon la charge de travail;
 - Modifier l'ordre de priorité des ordonnances à la réception selon la réorganisation des unités de soins pour prioriser les ordonnances rédigées pour des patients qui sont déjà aux SI et inclure les nouvelles USI.

Bien-être psychologique du personnel

- Diriger les pharmaciens et les ATSP vers les services de soutien psychologique disponibles.
- Effectuer une rotation, quand cela est possible, entre les pharmaciens et les ATSP et une répartition des tâches équitable afin d'éviter de surcharger un ou plusieurs individus.

Mission d'enseignement

- Aménager les rotations cliniques aux SI en fonction du programme du responsable à l'enseignement en respectant les consignes de la direction de l'enseignement, par exemple :
 - Modifier la répartition des rotations au besoin si la supervision des stagiaires ne pourra être effectuée de façon adéquate;
 - Utiliser les ressources technologiques disponibles pour les présentations et les autres activités d'enseignement (plateformes Microsoft Teams ou Zoom);
 - Afin d'offrir une supervision adéquate et une rotation de qualité, diriger l'étudiant et le résident vers un pharmacien des SI qualifié pour la révision des cas de patients, des questions d'ordre clinique ou toute autre question si le superviseur de stage n'est pas disponible (charge de travail, passage de la zone froide à la zone chaude pour le pharmacien, etc.).

RESSOURCES MATÉRIELLES ET GESTION DES PÉNURIES

Approvisionnement des médicaments de soins critiques et gestion de la pénurie

- Mettre en place des moyens de communication entre les pharmaciens des SI et les responsables des approvisionnements pour assurer une gestion efficace des stocks de médicaments.
- Transmettre à l'avance l'information sur les niveaux des stocks de médicaments indispensables. Déterminer préalablement le type d'information à transmettre, les personnes cibles, le moyen de transmission de l'information et la fréquence de mise à jour entre une à plusieurs fois par semaine, par exemple :
 - Réaliser un tableau comprenant le nombre de semaines de réserve pour une consommation usuelle ou le nombre de jours-présence restant en stock pour le traitement des patients;
 - Concevoir un plan de contingence avec un ordre de priorisation des choix de traitement;

- Réaliser un tableau comprenant une légende pour indiquer les médicaments qui risquent de manquer avec un statut vert, jaune ou rouge;
 - Communiquer directement à l'équipe des SI l'état des réserves de certains médicaments ciblés;
 - Diversifier et individualiser les recommandations directes faites à l'équipe médicale en place sur les choix de traitement pour diminuer la pression sur un seul médicament.
- Sélectionner judicieusement la concentration et le format d'un soluté nécessaires pour le patient, les stocks disponibles et les dates d'expiration des solutés afin de limiter les changements de solutés et de réduire les pertes.
 - Adapter au besoin les préparations au service centralisé d'addition aux solutés (SCAS) afin de réduire les pertes, par exemple :
 - Ajuster les formats de médicaments préparés;
 - Augmenter le nombre de médicaments préparés par le SCAS pour l'USI afin d'assurer une meilleure gestion des stocks;
 - Modifier les recettes des préparations stériles des médicaments selon les formats disponibles.
Si l'hydromorphone HP 50 mg/mL (1mL) est en rupture de stock, le remplacer par l'hydromorphone HP 10 mg/mL (5 mL).
 - Individualiser le choix des médicaments en contexte de pénurie en considérant les propriétés pharmacocinétiques et les caractéristiques du patient dans un objectif de réduire les quantités requises ou de limiter les entrées dans la chambre. Par exemple, sélectionner volontairement un médicament dont l'élimination se fait par les reins pour un patient présentant une insuffisance rénale dans l'objectif de prolonger la durée d'action du produit et ainsi de limiter les quantités requises ou de prolonger l'intervalle d'administration.
 - Effectuer une rotation des analgésiques et des sédatifs entre les patients et pour un même patient au cours d'un long séjour afin de ménager les réserves. Consulter la publication de l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) *Pénurie de sédatifs, analgésiques et bloqueurs neuromusculaires – alternatives et principes de sédation aux soins intensifs et au bloc opératoire* (4).
 - Réévaluer quotidiennement le degré de sédation pour prévenir la sursédation et conséquemment la surutilisation des médicaments sédatifs. Limiter la prescription de sédatifs à dose fixe. La prescription des sédatifs à ajuster selon le degré de sédation visé, le suivi de la relation entre le degré de sédation prescrit et celui atteint et les arrêts quotidiens planifiés sont des moyens d'y parvenir.
 - Sensibiliser les équipes des soins infirmiers à la pénurie et à l'importance d'éviter le gaspillage.
 - Partager les nouvelles données publiées dans la littérature pouvant influencer les choix de traitement.

Le lecteur est invité à consulter les références 2, 4 et 5 afin de prendre connaissance d'autres stratégies possibles, le sujet dépassant le mandat du présent outil.

RÉDUCTION DE LA CONTAMINATION DU PERSONNEL ET DU MATÉRIEL

Réduire l'exposition et la contamination des pharmaciens et ATSP

Le 8 avril 2020, l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) a publié en collaboration avec l'A.P.E.S. des mesures sanitaires recommandées en établissement de santé pour soutenir les départements de pharmacie dans la réorganisation des soins et des services pharmaceutiques (6). Afin de limiter la contamination des unités de soins et d'assurer un environnement de travail le plus sécuritaire possible pour le personnel de la pharmacie, les départements de pharmacie ont adapté ces recommandations.

Réduire la contamination du personnel, du matériel et des médicaments

La livraison, le remplissage et le retour des médicaments doivent être réalisés dans des conditions réduisant le risque de propagation du virus. Pour bien cibler les adaptations requises visant à limiter la contamination, le département de pharmacie a dû modifier le circuit du médicament selon la configuration des unités de soins, qu'il s'agisse d'un réaménagement d'USI existantes ou de l'implantation de nouvelles USI.

- Unité chaude dont seulement les chambres sont à pression négative
 - Peu d'adaptation au circuit du médicament

- Unité chaude entièrement à pression négative
 - Modification de la trajectoire du service des médicaments selon les délimitations des zones chaudes dans l'établissement;
 - Adaptations requises pour réduire la contamination du personnel de la pharmacie et des médicaments.

Selon les modifications apportées au circuit, il est indispensable de diffuser les changements aux équipes traitantes. Le tableau 1 présente plusieurs modifications possibles selon le type d'unité.

Tableau 1. Adaptations possibles du circuit du médicament pour réduire la contamination du personnel, du matériel et des médicaments

	Étapes du circuit	Adaptations possibles	Exemples
Relatif à l'unité chaude ou tiède	Réception des documents	Éviter la manipulation de papier à la pharmacie en provenance des unités	Numérisation des ordonnances pharmaceutiques, feuilles de transaction narcotiques, commandes de médicaments au commun
		Favoriser la numérisation ou autres technologies	Utiliser des technologies informatiques permettant la commande directe de médicaments au commun (p. ex. : module GespharxLite)
	Livraison des médicaments	Éviter le transport de médicaments dans des contenants réutilisables (p. ex. : enveloppes cartonnées, bacs de livraison, etc.)	Servir dans un sac de plastique pour chaque patient et pour chaque unité de soins
		Éviter l'utilisation du pneumatique pour ces unités afin de bloquer les retours de médicaments	Livrer les premières doses et STAT dans les unités voisines Utiliser le passe-plat entre la zone froide et la zone tiède ou chaude s'il est disponible
		Envisager la livraison par du personnel attitré	Équipe ATSP attitrée, aide de service etc.
	Gestion des médicaments SCAS	Éviter les retours à la pharmacie	Impliquer le pharmacien USI dans la gestion des préparations au SCAS : <ul style="list-style-type: none"> • Aviser de l'interruption d'un traitement • Utilisation de doses retirées en cours de traitement, disponibles à l'unité et étiquetage par le pharmacien sur place
		Éviter les pertes	Remplissage du commun par un ATSP attitré avec doses SCAS servies pour un patient, mais qui n'ont pas été utilisées Considérer l'ajout de réfrigérateurs sécurisés pour entreposer des préparations narcotiques SCAS dont la stabilité est plus longue au frigo
	Chariots de réanimation et coffrets de médicaments	Prévoir des chariots de réanimation réservés aux zones chaudes ou des médicaments dans des contenants réservés aux chariots de réanimation	Remplissage du chariot de réanimation : <ul style="list-style-type: none"> • Service par la pharmacie et remplissage par infirmière : <ul style="list-style-type: none"> - Service de la médication en boîte cartonnée dans des sacs ou des boîtes en plastique pour faciliter la désinfection (ex. : épinéphrine) - Service de médicaments déterminés en sac transparent pour une entrée rapide des médicaments en zone chaude ou tiède mais chariot dans zone propre (p. ex. : épinéphrine, rocuronium, etc.) - Remplissage par le cabinet automatisé décentralisé (CAD) • Service et remplissage par la pharmacie : <ul style="list-style-type: none"> - Plateaux de chariots : éviter le retour de plateaux entamés (mise en quarantaine). Service de plateaux remplis et scellés par la pharmacie
		Éviter le retour des plateaux de chariot entamés	
		Prévoir une procédure pour la gestion des retours de coffrets à la pharmacie	Remplissage du coffret d'intubation à partir du CAD pour éviter le retour à la pharmacie Si retour à la pharmacie, désinfection des coffrets dans une zone exclusive selon procédure établie
Retours des médicaments	Mettre en quarantaine les médicaments retournés pendant une période déterminée par l'établissement	Des périodes variant de 48 h à 7 jours ont été répertoriées selon les centres Tournée des unités de soins par l'équipe d'ATSP attitrée et gestion des retours de médicaments par l'équipe d'ATSP attitrée	
	Rédiger et mettre en place une procédure de désinfection des retours selon les directives de la prévention et contrôle des infections (PCI) de l'installation		

	Étapes du circuit	Adaptations possibles	Exemples
Relatif à l'unité chaude ou tiède	Médicaments expirés et entamés	<ul style="list-style-type: none"> Éviter les retours à la pharmacie des médicaments expirés 	<ul style="list-style-type: none"> Mettre à disposition des seaux de déchets pharmaceutiques à l'unité et à l'extérieur de la pharmacie Destruction sur place par le personnel infirmier des préparations narcotiques entamées selon la procédure établie Tournée des unités de soins par l'équipe d'ATSP attitrée et gestion des médicaments expirés (p. ex. : CAD, frigo, etc.)
	Médicaments au commun et dans les CAD des USI	<ul style="list-style-type: none"> Prévoir différents mécanismes de remplissage selon les modalités d'entreposage choisies à l'unité 	<ul style="list-style-type: none"> Chariot de médicaments, classeur avec fiches individuelles identifiées : <ul style="list-style-type: none"> Commande par l'infirmière (fax), livraison dans un sac transparent, remplissage par l'infirmière Service unidose (remplissage automatique par l'infirmière) CAD : <ul style="list-style-type: none"> Remplissage par l'équipe d'ATSP attitrée En dernier recours, formation donnée au personnel infirmier du remplissage du CAD avec confirmation de la conformité du remplissage des narcotiques et substances contrôlées <ul style="list-style-type: none"> Déplacer au besoin le ou les CAD des zones tièdes ou chaudes vers les zones froides
Relatif à toutes les USI	Médicaments au commun et dans les CAD des USI	<ul style="list-style-type: none"> Créer un commun type pour les USI COVID-19 : <ul style="list-style-type: none"> Sélection de médicaments dont les réserves sont critiques, des quotas et de leur accessibilité Révision des quotas en fonction de la consommation USI existantes : diminuer la fréquence de remplissage <ul style="list-style-type: none"> Augmenter les quotas de médicaments dont les stocks sont jugés critiques Nouvelle USI : <ul style="list-style-type: none"> Ajuster les communs selon la sélection des médicaments dont les réserves sont jugées critiques et des quotas 	<ul style="list-style-type: none"> Liste de médicaments basés sur une USI en place et réévaluation en fonction des besoins de l'unité, de la fréquence de remplissage, des nouvelles données publiées, etc. Nouvelle USI : <ul style="list-style-type: none"> Ajout et retrait dans le CAD et commun Ajustement et optimisation des quotas dans le CAD et commun Ajustement de l'accessibilité dans le CAD des médicaments dont le stock est jugé critique, devant être disponibles en tout temps
		<ul style="list-style-type: none"> Prévoir différents mécanismes de remplissage selon les modalités d'entreposage usuelles 	<ul style="list-style-type: none"> CAD : <ul style="list-style-type: none"> Remplissage par l'équipe d'ATSP attitrée
	Livraison de médicaments	<ul style="list-style-type: none"> Assurer une livraison de médicaments adaptés aux besoins des unités 	<ul style="list-style-type: none"> Modifier les heures de livraison des médicaments selon les besoins (répétitions de services, remplissage du CAD, etc.) pour assurer un remplissage et un service adéquats : <ul style="list-style-type: none"> Augmentation des besoins de médicaments aux unités (quantité, nombre de répétitions de services et de remplissages, nouvelles unités, etc.) Remaniement des tâches et de l'horaire des ATSP

Principes généraux applicables aux unités à pression négative et aux unités comprenant des chambres individuelles à pression négative

- Suspendre les médicaments qui ne sont pas indispensables durant la durée de séjour ou pour lesquels une courte interruption de traitement n'a aucun impact clinique.
- Proposer des traitements de remplacement de la même classe ou d'autres classes, ayant une durée d'action plus longue ou une fréquence d'administration inférieure, par exemple :
 - Les inhibiteurs de la pompe à protons pour la gastroprotection par rapport aux antihistaminiques de classe II;
 - Les héparines de faible poids moléculaire pour la thromboprophylaxie par rapport à l'héparine non fractionnée.
- Privilégier l'administration de médicaments par voie orale, sous-cutanée, IV intermittente directe ou en perfusion IV continue. Réduire au minimum les durées d'administration des médicaments IV administrés de façon intermittente, mais ne pouvant être administrés par voie IV directe. Proposer d'autres traitements de la même classe ou d'autres classes pharmacologiques pour remplacer les médicaments IV ne pouvant pas être administrés par voie IV directe ou rapidement. Consulter le tableau 2 pour obtenir plusieurs exemples.
- Privilégier l'utilisation d'aérosols-doseurs aux nébulisations pour les traitements inhalés afin de limiter la production d'aérosols.

Principes spécifiques applicables aux unités comprenant des chambres individuelles à pression négative

- Fixer un horaire d'administration des médicaments aux SI en collaboration avec les soins infirmiers afin de réduire le nombre d'administrations au minimum. Un horaire de quatre à six fois par jour est probablement nécessaire aux SI, y compris les entrées dans la chambre pour d'autres types de soins. Individualiser l'horaire d'administration préalablement fixé pour chaque patient avec des entrées plus ou moins fréquentes au besoin.
- Commencer, ajuster ou cesser l'administration d'un médicament en perfusion IV continue en prévoyant avec le personnel infirmier un délai d'attente suffisant dans la chambre pour observer l'effet clinique avant d'en ressortir, afin d'éviter d'avoir à retourner dans la chambre de façon précipitée dans les minutes ou les heures suivantes. Pour ce faire, examiner les différences des propriétés pharmacocinétiques des médicaments, particulièrement pour les analgésiques, les sédatifs, les bloquants neuromusculaires, les vasopresseurs et les inotropes.
- Planifier judicieusement les changements de solutés des médicaments administrés en perfusion IV continue lors des entrées dans la chambre pour éviter qu'un soluté ne se termine entre deux entrées planifiées dans la chambre.
- Sélectionner d'autres modalités d'administration des médicaments à la pompe volumétrique ou au pousse-seringue en cas de pénurie de matériel ou pour éviter l'entrée dans la chambre à la fin d'une perfusion intermittente si le type de pompe volumétrique utilisé pour l'administration des médicaments IV génère une alarme sonore à la fin de la perfusion. Le bruit généré par l'alarme sonore d'une pompe entre deux entrées planifiées dans la chambre peut susciter de l'anxiété chez le patient et masquer les

alarmes d'autre matériel dans la chambre, comme un ventilateur et une machine de dialyse. Par exemple, l'administration du fluconazole selon la technique par gravité ou encore de la vancomycine par perfuseur intermate afin de s'assurer de respecter la vitesse d'administration et d'éviter la réaction de l'homme rouge.

- Envisager d'installer deux perfusions d'un soluté à un débit équivalent à 50 % de la dose requise pour les médicaments à perfusion IV continue, pour lesquels le format disponible commercialement peut être insuffisant pour la période entre deux entrées planifiées dans la chambre, selon la dose requise par le patient comme le propofol, l'esmolol ou la dopamine. Par exemple, pour un patient nécessitant 300 mg/h de propofol, installer deux perfusions distinctes à 150 mg/h, soit 15 mL/h.
- Limiter l'utilisation de l'insuline régulière en perfusion IV pour la gestion de l'hyperglycémie aux SI. La prise des glycémies et les ajustements de la dose risquent d'augmenter le nombre d'entrées requises dans la chambre. Privilégier une échelle d'insuline sous-cutanée selon l'horaire d'entrée dans la chambre préalablement fixé. Quant aux patients pour qui une échelle d'insuline ne suffit pas, privilégier l'utilisation d'insuline à durée d'action intermédiaire deux ou trois fois par jour ou d'insuline à durée d'action lente une ou deux fois par jour. Privilégier pour chaque patient l'utilisation de stylos préremplis d'insuline à conserver dans la chambre, lorsque le stylo peut y être entreposé en toute sécurité. Anticiper des besoins en insuline parfois plus élevés que ceux des patients qui ne sont pas atteints de la COVID-19.
- Préférer les héparines de faible poids moléculaire à l'héparine non fractionnée en perfusion continue IV pour procéder à l'anticoagulation. Le suivi en fonction du temps de céphaline activée peut augmenter le nombre d'entrées requises dans la chambre pour le prélèvement sanguin, le délai de réception du résultat puis l'ajustement de la dose. En présence d'une contre-indication à l'utilisation des héparines de faible poids moléculaire, envisager l'individualisation du protocole d'ajustement de l'héparine non fractionnée afin de limiter les entrées dans la chambre.

DONNÉES SCIENTIFIQUES ET PROCÉDURES EN ÉVOLUTION

- La mise en place de stratégies communes est propre à faciliter l'acquisition et la mise à jour des connaissances des pharmaciens aux SI, spécifiques à la prise en charge des patients atteints de la COVID-19, par exemple :
 - Désigner à tour de rôle des pharmaciens responsables de la recherche, de l'analyse et de la transmission des nouvelles données scientifiques au reste de l'équipe;
 - Créer des fichiers de partage nuagiques;
 - Participer à des activités de regroupement de pharmaciens en SI;
 - Participer aux différents comités et groupes de travail intrahospitaliers et provinciaux touchant les soins et les services pharmaceutiques afin d'être au cœur des décisions.
- Plusieurs protocoles de recherche internationaux et initiatives locales ont débuté lors de la pandémie :
 - Assurer une bonne communication entre le secteur de la recherche clinique et les pharmaciens des SI afin que ceux-ci connaissent les projets de recherche mis en place et y participent. Plusieurs médicaments à l'étude peuvent nécessiter des suivis particuliers en raison d'interactions médicamenteuses, du suivi de l'intervalle QT ou d'ajustements requis selon la fonction rénale.
 - Soutenir le pharmacien des SI en ce qui a trait aux demandes d'accès à des médicaments du PAS de Santé Canada.

Tableau 2. Traitement de remplacement des médicaments IV ne pouvant pas être administrés par voie IV directe ou rapidement

Médicament injectable	Durée d'administration IV	Solutions de remplacement
Azithromycine	60 minutes	PO ou écrasé par sonde ou substituer par doxycycline PO selon l'indication
Casprofongine	60 minutes	
Céfazoline	3 à 5 minutes	
Céfépime	3 à 5 minutes	
Ceftazidime	3 à 5 minutes	
Ceftobiprole	120 minutes	Évaluer linézolide PO ou écrasé par sonde ou daptomycine selon l'indication
Ceftriaxone	3 à 5 minutes	
Ciprofloxacine	60 minutes	PO
Dexaméthasone	1 minute	PO ou écrasé par sonde ou SC
Dimenhydrinate	2 minutes	PO ou intrarectal ou SC
Furosémide	10 à 100 mg : 2 minutes Plus grand que 100 mg : 4 mg/minute	PO ou écrasé par sonde
Halopéridol	0 à 5 mg : non dilué en 1 minute Plus grand que 5 mg : 5 mg/minute	PO ou écrasé par sonde ou SC
Hydrocortisone	5 minutes	
Fluconazole	200 mg : 60 minutes 400 mg : 120 minutes 800 mg : 240 minutes	PO ou écrasé par sonde
Lévofloxacine	250 à 500 mg : 60 minutes 750 mg : 90 minutes	PO
Méropénem	5 minutes	
Méthotriméprazine	30 minutes	PO ou écrasé par sonde ou SC
Méthylprednisolone	10 à 125 mg : 5 minutes Plus grand que 100 mg : 15 à 30 minutes	Prednisone PO
Métoclopramide	1 à 2 minutes	PO ou écrasé par sonde
Métronidazole	60 minutes	PO ou écrasé par sonde
Moxifloxacine	60 minutes	PO
Ondansétron	15 minutes (<i>versus</i> risque QT)	PO ou substituer par le granisétron q 12 h PO ou SC ou IV en 30 secondes
Pantoprazole	2 minutes	Lansoprazole formulation FasTab ou dexlansoprazole par sonde
Pipéracilline/tazobactam	20 à 30 minutes	Évaluer ceftazidime, céfépime ou méropénem selon indication pour réduire la durée de perfusion et la fréquence d'administration
Tobramycine	60 minutes	
Vancomycine	Selon dose : de 60 à 150 minutes	Évaluer linézolide PO ou écrasé par sonde ou daptomycine selon indication

RÉFÉRENCES

1. Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. Plan provincial de contingence COVID-19 – Centres hospitaliers. MSSS;2020. [en ligne] https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documents/coronavirus-2019-ncov/pj2_plan-contingence-provincial-v11.pdf (site visité en juin 2020).
2. Halpern NA, Kaplan LJ, Rausen M, Yang JJ. Configuring ICUs in the COVID-19 Era. COVID-19 Rapid Resource Center. Society of Critical Care Medicine. SCCM;2020. [en ligne] <https://www.sccm.org/COVID19RapidResources/Resources/Configuring-ICUs-in-the-COVID-19-Era-A-Collection> (site visité en juin 2020).
3. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Outil de référence sur le rôle du pharmacien aux soins intensifs. A.P.E.S.;2018. [en ligne] https://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/ouvrages_specialises/20180000_publ_doc-spec_soins-intensifs_outil.pdf (site visité en juin 2020).
4. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. COVID-19 et pénurie de sédatifs, analgésiques et bloqueurs neuromusculaires - Alternatives et principes de sédation aux soins intensifs et au bloc opératoire. INESSS;2020. [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_SedationSI_et_bloc.pdf (site visité en juin 2020).
5. Kanji S, Burry L, Williamson D et coll. Therapeutic alternatives and strategies for drug conservation in the intensive care unit during times of drug shortage: a report of the Ontario COVID-19 ICU Drug Task Force. *Can J Anaesth* 2020;67(10):1405-1416. doi: 10.1007/s12630-020-01713-5. [en ligne] <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01713-5> (site visité en juin 2020).
6. Ordre des pharmaciens du Québec. COVID-19 : Mesures sanitaires recommandées dans les départements de pharmacie des établissements de santé du Québec. OPQ;2020. Publié le 8 avril 2020. [en ligne] https://www.opq.org/doc/mediafree/file/coronavirus/mesures_sanitaires/mesures_sanitaires_es_vf.pdf (site visité en juin 2020).



**Association des pharmaciens des
établissements de santé du Québec**

4050, rue Molson, bureau 320
Montréal (Québec) H1Y 3N1

Téléphone : 514 286-0776
Télécopieur : 514 286-1081
info@apesquebec.org
apesquebec.org