

La science évolue à grande vitesse! Êtes-vous en mesure de suivre le rythme?

Nicolas Martel-Côté¹, BSBP, Amélie Monnier^{2,3}, interne en pharmacie, Charlotte Jacolin^{2,3}, interne en pharmacie, Catherine Côté-Sergerie³, BSBP, Jean-François Bussièrès^{4,5}, B.Pharm., M.Sc., MBA, FSCHP, FOPQ

¹Assistant de recherche, Unité de recherche en pratique pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

²Doctorante en pharmacie au moment de la rédaction, Faculté de Pharmacie, Université Claude-Bernard, Lyon, France;

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

⁴Pharmacien, chef, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁵Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 27 janvier 2023; Accepté après révision le 12 avril 2023

En vertu de l'article 34 du *Code de déontologie des pharmaciens*, le « pharmacien doit exercer la pharmacie avec compétence conformément aux données scientifiquement acceptables et aux normes professionnelles reconnues. À cette fin, il doit notamment développer, parfaire et tenir à jour ses connaissances et habiletés »¹. En vertu du *Règlement sur la formation continue obligatoire des pharmaciens*, « le pharmacien doit suivre, par période de référence, au moins 40 heures d'activités de formation continue qui ont un lien avec l'exercice de la profession »². En vertu du guide de formation de l'Ordre des pharmaciens du Québec, le pharmacien doit choisir ses activités de formation continue parmi au moins trois types d'activités admissibles³. Bien que la lecture critique d'un article scientifique ne fasse pas partie des activités admissibles, c'est une activité pratiquée par plusieurs de façon individuelle ou en groupe (p. ex. : club de lecture en établissement de santé). Dans une enquête menée auprès de 184 pharmaciens de l'État de New York en 2010, 92 % des répondants ont mentionné la lecture régulière d'articles scientifiques et son importance pour le maintien de leurs compétences⁴. Toutefois, il existe peu de données sur la lecture d'articles par les pharmaciens.

De façon générale, le maintien de la compétence des pharmaciens passe par la lecture d'articles scientifiques sur la pharmacothérapie (p. ex. : efficacité, innocuité, pharmacocinétique, pharmacodynamie, pharmacovigilance, pharmacogénomique). Il est également utile de considérer la littérature scientifique sur les rôles et les retombées des pharmaciens et des assistants techniques en pharmacie afin d'offrir des modèles de pratique pertinents dans le réseau de la santé. L'équipe de l'Unité de recherche en pratique pharmaceutique (URPP) a reconnu l'importance de cette littérature en mettant en place la plateforme *Impactpharmacie.org* il y a plus d'une décennie. Des articles récents ont été ajoutés à la plateforme à l'été 2022 par quatre assistants de recherche, selon la méthodologie décrite. Ces articles ont été sélectionnés sur *impactpharmacie.net*, un site qui offre un choix d'articles révélant l'influence du pharmacien sur les résultats de santé, selon une méthode reproductible, transparente et assistée par apprentissage automatique.

Lors de l'inclusion des nouveaux articles, nous nous sommes intéressés à la vitesse de lecture des assistants de recherche ($n = 4$) mis à contribution pour cette mise à jour.

Il s'agit d'une étude descriptive prospective dans laquelle quatre assistants de recherche ont lu et résumé des articles scientifiques en vue de la mise à jour de la plateforme *Impactpharmacie.org*. La plateforme regroupe différentes études et revues systématiques évaluant le rôle et l'influence des pharmaciens dans le domaine de la santé. La rédaction de fiches de synthèse sur les articles dans la plateforme repose sur un fonctionnement normalisé, une fiche de saisie en ligne et une révision pyramidale par un autre assistant de recherche. Les articles à traiter ont été répartis équitablement entre les quatre assistants. Le nombre de pages ainsi que le temps nécessaire (minutes, secondes) pour lire et saisir les informations dans la plateforme ont été comptabilisés pour chaque article. Le type d'article a également été pris en compte pour l'analyse des données : étude clinique et revues systématiques ou méta-analyses. Le rapport entre le temps de lecture et le nombre de pages a été établi afin d'obtenir la vitesse de lecture de tous les articles et de calculer des moyennes. L'évolution dans le temps de la vitesse de lecture a été analysée en fonction du type d'articles et des assistants qui ont effectué la lecture. L'extraction des courbes de tendance a été extrapolée à partir de ces données. Chaque assistant de recherche avait environ 50 articles. La durée d'étude a donc été séparée en quartiles : articles 1 à 12, 13 à 25, 26 à 38 et 39 à 50.

Des 190 articles initialement repérés et répartis entre les assistants de recherche, 164 contenaient des données exploitables pour la plateforme et ont été intégrés en 2022. De ceux-ci, 139 étaient des études cliniques et 25, des revues systématiques ou des méta-analyses. Le temps de lecture et de saisie moyen pour tous les articles était de 82 ± 25 minutes (minimum : 30 minutes, maximum : 210 minutes). Les articles inclus comportaient, en moyenne, $9,9 \pm 4,5$ pages. La vitesse de lecture et de saisie moyenne, calculée en fonction du temps par nombre de pages, était de 9 ± 4 minutes. La vitesse de lecture était plus rapide pour les revues

Pour toute correspondance : Jean-François Bussièrès, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, 3175, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal (Québec) H3T 1C5, Canada; Téléphone : 514 343-4603; Courriel : jean-françois.bussièrès.hs@ssss.gouv.qc.ca

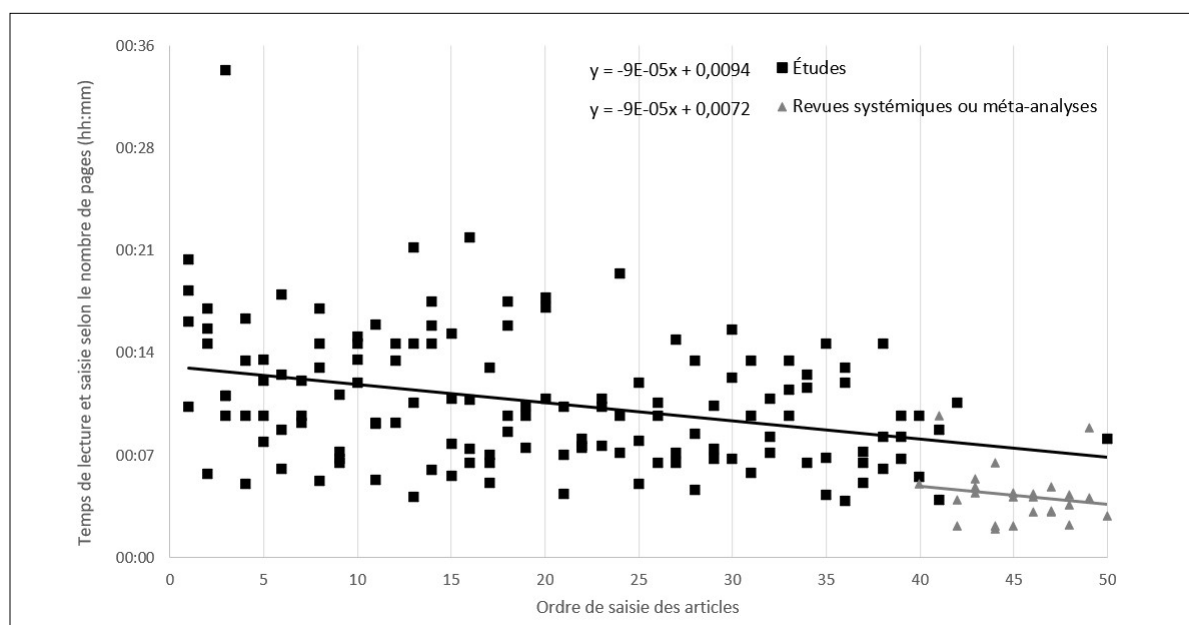


Figure 1. Évolution du ratio temps/nombre de pages selon l'ordre de saisie des articles dans la plateforme impactpharmacie.org

systématiques et les méta-analyses (4 ± 1 minute) que pour les études cliniques (10 ± 4 minutes). Une augmentation de la vitesse de lecture dans le temps a également été remarquée. La vitesse moyenne lors du premier quartile d'articles lus et saisis était de 12 ± 5 minutes, contre 11 ± 4 minutes pour le 2^e quartile, de 9 ± 3 minutes pour le 3^e quartile et de 5 ± 2 minutes pour le 4^e quartile. La figure 1, qui illustre les temps de lecture par page dans l'ordre de lecture, montre une réduction progressive du temps de lecture pour les études ($y = -9E-05x + 0,0094$) et pour les revues systématiques/méta-analyses ($y = -9E-05x + 0,0072$).

Rayner et coll. ont noté qu'il existe un compromis entre la vitesse et la précision. Selon les auteurs, il est peu probable que les lecteurs puissent doubler ou tripler leur vitesse de lecture (p. ex. : passer de 250 à 500 ou 750 mots par minute), tout en étant capables de comprendre le texte aussi bien que s'ils le lisaient à vitesse normale⁵. Les auteurs précisent qu'une lecture réussie nécessite plus que la reconnaissance d'une séquence de mots individuels, mais également la compréhension des relations entre eux. Les auteurs font également une différence entre la lecture (*reading*) et le survol (*skimming*), ce dernier permettant de doubler ou de quadrupler la vitesse de lecture. Selon les auteurs, une vitesse de lecture comprise entre 200 et 400 mots par minute est une cible réaliste. Bien qu'il existe une variété de techniques décrites dans la littérature pour accélérer la lecture (p. ex. : ciblage de certains mots seulement, lecture par bloc plutôt que de gauche à droite, utilisation de

surlignage ou de blocs de couleur), les preuves de l'efficacité de ces techniques demeurent souvent limitées. On peut s'amuser à lire un extrait de texte où les lettres de chaque mot sont mélangées, à l'exception de la première et de la dernière lettre, et noter que le texte demeure compréhensible⁶.

Dans le domaine de la santé, où les connaissances évoluent rapidement et où le nombre d'articles publiés et de médicaments commercialisés est en croissance, il est utile de réfléchir à ses habitudes de lecture et à ses habiletés afin d'optimiser son temps de lecture. Cette étude de terrain peut contribuer à susciter la réflexion au sein de nos départements de pharmacie. Elle met en évidence un gain de vitesse de lecture dans un cadre structuré de mise à jour d'une plateforme Web. En partageant nos approches de lecture rapide ou efficace, on gagne peut-être du temps... ou davantage de connaissances.

Financement

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

Conflits d'intérêts

Les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE pour 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 à cet article.

Références

1. L gisQu bec. Code de déontologie des pharmaciens. [en ligne] <https://www.legisquebec.gouv.qc.ca/fr/document/rc/P-10,%20r.%207%20/#:-:text=le%2018%20janvier%2023>. (site visité le 18 janvier 2023).
2. L gisQu bec. Règlement sur la formation continue obligatoire des pharmaciens. [en ligne] <https://www.legisquebec.gouv.qc.ca/fr/document/rc/P-10,%20r.%2016.1%20> (site visité le 18 janvier 2023).
3. Ordre des pharmaciens du Québec. Formation continue obligatoire. [en ligne] <https://www.opq.org/pratique-professionnelle/formation-continue/formation-continue-obligatoire> (site visité le 18 janvier 2023).
4. Nathan JP, Grossman S. Professional reading habits of pharmacists attending 2 educational seminars in New York City. *J Pharm Pract* 2012;25:600-5.
5. Rayner K, Schotter ER, Masson ME, Potter MC, Treiman R. So Much to read, so little time: how do we read, and can speed reading help? *Psychol Sci Public Interest* 2016;17:4-34.
6. Anonyme. Lettres dans le désordre. Conjugaison. Le Figaro. [en ligne] <https://leconjugueur.lefigaro.fr/frjeuxlettre.php> (site visité le 18 janvier 2023).

Rivaroxaban en prophylaxie d'un thrombus ventriculaire gauche après un infarctus du myocarde antérieur avec élévation du segment ST

Laurie Carrier^{*1-3}, Pharm.D., M.Sc., Catherine Hébert^{*1,2,4}, Pharm.D., M.Sc., Annabelle Roy^{*1,2,5}, Pharm.D., M.Sc., Marie-Frédérique Noël^{*1,2,6}, Pharm.D., M.Sc.

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

²Résidente en pharmacie au moment de la rédaction, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Hôpital du Centre-de-la-Mauricie, Shawinigan (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, Hôtel-Dieu de Lévis, Lévis (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Institut de réadaptation en déficience physique de Québec, Québec (Québec) Canada;

⁶Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada

**Laurie Carrier, Catherine Hébert, Annabelle Roy et Marie-Frédérique Noël ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article*

Reçu le 25 août 2022; Accepté après révision par les pairs le 9 février 2023

Titre de l'article : *Prophylactic rivaroxaban therapy for left ventricular thrombus after anterior ST-segment elevation myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol Intv 2022;15:861–72¹.

Auteurs : Zhang Z, Si D, Zhang Q, Jin L, Zheng H, Qu M et coll.

Commanditaires : Cette étude a été subventionnée par le *Science and Technology Project of Jilin Provincial Department of Education* et *Science and Technology Department of Jilin Province*.

Cadre de l'étude : Le thrombus ventriculaire gauche est une complication d'un infarctus aigu du myocarde avec élévation du segment ST (IAMEST) antérieur qui survient chez 4 à 26 % des patients. L'incidence est plus élevée dans le premier mois suivant l'infarctus²⁻⁴. Malgré l'amélioration des techniques de reperfusion réduisant l'incidence de thrombus ventriculaires gauches après un IAMEST, cette complication reste un enjeu qui assombrit le pronostic des patients⁴. Bien qu'il existe des études sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs en traitement des thrombus ventriculaires gauches, peu d'études se sont penchées sur leur place en prophylaxie⁵. La warfarine en association avec une double thérapie antiplaquettaire (DTAP) constitue une combinaison thérapeutique pouvant être considérée chez les patients présentant un risque élevé de thrombus, mais dont le risque de saignement est faible^{6,7}. Dans l'étude COMPASS, le rivaroxaban à faible dose associé à l'acide acétylsalicylique (AAS) a réduit le risque d'événement cardiovasculaire majeur comparativement à l'AAS seul chez les patients atteints d'une maladie vasculaire athérosclérotique stable, mais a accru le risque de saignement majeur⁸. L'étude ATLAS ACS 2-TIMI 51 a quant à elle comparé le rivaroxaban (2,5 mg ou 5 mg deux fois par jour) au placebo chez des patients dont l'état a été stabilisé après un syndrome coronarien aigu. Le rivaroxaban a entraîné une diminution du composite de mortalité de cause cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral (AVC), mais a provoqué une hausse du risque de saignement majeur et d'hémorragie intracrânienne sans augmentation du risque de saignement mortel⁹. L'étude actuelle a pour sa part évalué l'efficacité du rivaroxaban à faible dose en prophylaxie d'un thrombus ventriculaire gauche à la suite d'un IAMEST antérieur.

Protocole de recherche : Il s'agit d'une étude ouverte prospective de supériorité à répartition aléatoire menée dans un seul centre, le China-Japan Union Hospital of Jilin University, en Chine. Les patients étaient répartis aléatoirement dans un ratio 1:1 dans les 48 heures suivant leur admission. La séquence de répartition était produite par un statisticien à l'aide d'un ordinateur. Un suivi était prévu après 30 et 180 jours. Le statisticien était à l'aveugle pour l'analyse des variables du critère d'évaluation principal. Les analyses ont été effectuées en intention de traiter et *per protocole*. Aucune analyse intérimaire ou de sous-groupe n'était prévue et n'a été effectuée. La taille de l'échantillon estimée pour avoir une puissance de 80 % avec un seuil alpha à 0,05 était de 280 patients.

Patients : La population à l'étude comprenait des patients de 18 à 75 ans ayant fait un IAMEST antérieur et subi une intervention coronarienne percutanée (ICP) primaire. Les patients ne devaient pas avoir un thrombus ventriculaire gauche

Pour toute correspondance : Catherine Hébert, Centre intégré de santé et de services sociaux de Chaudière-Appalaches, Hôtel-Dieu de Lévis, 143, rue Wolfe, Lévis (Québec) G6V 3Z1, CANADA, Téléphone : 418 835-7121; Courriel : catherine.hebert.cisssca@ssss.gouv.qc.ca

à l'échographie initiale. Les critères définissant l'IAMEST antérieur incluait un inconfort thoracique ischémique ou d'autres symptômes évoquant une ischémie pendant au moins 30 minutes et un sus-décalage du segment ST d'au moins 1 mm (0,1 mV) dans au moins deux dérivations précordiales contiguës sur un électrocardiogramme standard à 12 dérivations.

L'étude comptait plusieurs critères d'exclusion : saignement intracrânien, gastro-intestinal ou urogénital dans les trois derniers mois, allergie à un des médicaments à l'étude, néphropathie grave, insuffisance rénale chronique, créatinine sérique supérieure à 265 µmol/L, maladie hépatique grave ou transaminases dépassant plus de trois fois la valeur de référence, risque de saignement élevé selon le score CRUSADE, maladies hématologiques confirmées ou soupçonnées (à l'exception d'une anémie légère ou modérée), thrombocytopénie (plaquettes < 100 000/mL), grossesse, tumeurs malignes et problème cardiaque grave (p. ex. : arythmie ventriculaire réfractaire avant la répartition aléatoire ou choc cardiogénique). Les patients prenant actuellement du rivaroxaban ou nécessitant une anticoagulation à long terme étaient exclus.

Interventions : Après l'ICP, les patients répartis aléatoirement dans le groupe intervention recevaient une triple thérapie, soit la DTAP (acide acétylsalicylique [AAS] 100 mg une fois par jour + clopidogrel 75 mg une fois par jour ou ticagrélor 90 mg deux fois par jour), à laquelle était ajouté le rivaroxaban (2,5 mg deux fois par jour). Après 30 jours de triple thérapie, seule la DTAP était poursuivie. Les patients du groupe témoin recevaient le traitement standard, soit la DTAP seule.

Points évalués : Le critère d'évaluation principal était la survenue d'un thrombus ventriculaire gauche dans les 30 jours suivant l'IAMEST. Le premier critère d'évaluation secondaire était la survenue à 30 jours d'un composite d'événements indésirables regroupant la mortalité toutes causes confondues, les thrombus ventriculaires gauches, les réhospitalisations pour des événements cardiovasculaires, les saignements et les embolies systémiques. Les autres critères d'évaluation secondaires comprenaient le composite d'événements indésirables ainsi que la survenue d'un thrombus ventriculaire gauche au suivi à 180 jours. Chacun des événements indésirables a aussi été évalué individuellement. Enfin, le critère d'évaluation de l'innocuité tenait compte d'un composite de saignement majeur, de saignement non majeur cliniquement significatif ou de saignement mineur selon l'*International Society on Thrombosis and Hemostasis* à 30 et 180 jours. Les critères d'évaluation ont été analysés en intention de traiter et *per protocole*.

Résultats : Au total, 325 patients ont été évalués aux fins d'inclusion dans l'étude. Parmi eux, 279 patients ont été répartis aléatoirement et inclus dans l'analyse en intention de traiter, soit 139 patients dans le groupe rivaroxaban et 140 patients dans le groupe DTAP seule. Pour l'analyse *per protocole*, 228 patients ont été inclus dans l'étude, soit 112 patients dans le groupe rivaroxaban et 116 patients dans le groupe DTAP seule. Le seul patient ayant cessé le traitement en raison d'un saignement majeur était dans le groupe rivaroxaban. Les caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes, tant dans l'analyse en intention de traiter que dans celle *per protocole*. Le tableau I présente les caractéristiques des patients dans l'analyse en intention de traiter.

Le tableau II présente les principaux résultats d'efficacité et d'innocuité de l'étude dans l'analyse en intention de traiter.

La prise de rivaroxaban a diminué significativement la survenue d'un thrombus ventriculaire gauche. Dans l'analyse en intention de traiter, à 30 jours, un patient (0,7 %) du groupe rivaroxaban a développé un thrombus ventriculaire gauche contre 12 patients (8,6 %) dans le groupe DTAP seule (risque relatif [RR] 0,08; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,01–0,62; valeur de *p* = 0,015; valeur de *p* pour supériorité < 0,001). Dans les 30 jours suivant la répartition aléatoire, l'ajout de rivaroxaban à la DTAP a été associé à une diminution significative de la survenue du composite d'effets indésirables (6,5 % *vs* 16,4 %; RR : 0,37; IC 95 % : 0,17–0,80; valeur de *p* = 0,011). Les taux de saignements étaient similaires dans les deux groupes. Toutefois, le seul saignement majeur s'est produit dans le groupe rivaroxaban. Dans l'analyse en intention de traiter, le nombre nécessaire de patients à traiter (NNT) pour éviter un thrombus ventriculaire gauche sur une période de 30 jours était de 13.

Tableau I. Caractéristiques de base des patients dans l'analyse en intention de traiter^a

Caractéristiques	Rivaroxaban + DTAP <i>n</i> = 139	DTAP seule <i>n</i> = 140
Hommes, <i>n</i> (%)	115 (82,7)	108 (77,1)
Âge (années), médiane (EIQ)	56 (49-64)	59 (52-66)
Hypertension, <i>n</i> (%)	45 (32,4)	55 (39,3)
Hyperlipidémie, <i>n</i> (%)	66 (47,5)	68 (48,6)
Diabète, <i>n</i> (%)	22 (15,8)	31 (22,1)
Fumeur actif, <i>n</i> (%)	78 (56,1)	65 (46,4)
Antécédents d'embolie systémique, <i>n</i> (%)	13 (9,4)	15 (10,7)
IMC (kg/m ²), médiane (EIQ)	23,9 (20,8-26,3)	24,0 (21,4-26,9)
Clairance de la créatinine (mL/min), médiane (EIQ)	93,7 (79,5-109,6)	93,9 (73,0-118,3)

Tableau I. Suite

Caractéristiques	Rivaroxaban + DTAP n = 139	DTAP seule n = 140
Globules blancs (x10 ⁹), médiane (EIQ)	10,6 (8,3-13,1)	9,8 (7,8-11,5)
Hémoglobine (g/L), médiane (EIQ)	157,0 (142,5-167,5)	152,0 (140,0-165,0)
Fibrinogène (mg/dL), médiane (EIQ)	3,2 (2,8-4,0)	3,7 (2,7-6,1)
Classification Killip ≥ 2, n (%)	40 (28,8)	40 (28,6)
Échographie cardiaque		
FEVG (%), médiane (EIQ)	55,0 (46,8-60,0)	53,0 (44,0-60,0)
Dimension télédiastolique du ventricule gauche (mm), médiane (EIQ)	44,0 (42,4-48,9)	46,0 (42,7-49,6)
Caractéristiques de l'intervention		
Temps entre symptômes et ballon ≥ 12 h, n (%)	21 (15,1)	20 (14,3)
Maladie multivasculaire, n (%)	60 (43,2)	59 (42,1)
Score TIMI post-ICP ≤ 2, n (%)	9 (6,5)	10 (7,1)
Aspiration du thrombus, n (%)	13 (9,4)	13 (9,3)
Utilisation d'inhibiteurs de la GpIIb/IIIa, n (%)	54 (38,8)	43 (31,2)
Médicaments au congé de l'hôpital		
AAS + clopidogrel, n (%)	54 (38,8)	51 (36,4)
AAS + ticagrélor, n (%)	85 (61,2)	89 (63,6)
IECA, n (%)	57 (41,0)	57 (41,0)
ARA, n (%)	15 (10,8)	13 (9,4)
Bêta-bloquants, n (%)	103 (74,1)	96 (69,1)

Abréviations : AAS : acide acétylsalicylique; ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II; DTAP : double thérapie antiplaquettaire; EIQ : écart interquartile; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche; GpIIb/IIIa : glycoprotéine IIb/IIIa; ICP : intervention coronarienne percutanée; IECA : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; IMC : indice de masse corporelle; TIMI : thrombolyse lors d'infarctus du myocarde

^a Adapté du tableau 1 de Zhang et coll., avec permission[†]

Tableau II. Principaux résultats d'efficacité et d'innocuité dans l'analyse en intention de traiter^a

Critères d'évaluation principal, secondaire et de l'innocuité dans les 30 jours après la répartition aléatoire	Rivaroxaban + DTAP n = 139	DTAP seule n = 140	Rapport de risque (IC 95 %)	P
Critère d'évaluation principal				
Thrombus ventriculaire gauche, n (%)	1 (0,7)	12 (8,6)	0,08 (0,01-0,62)	0,015
Critères d'évaluation secondaire				
Événement clinique indésirable ^b , n (%)	9 (6,5)	23 (16,4)	0,37 (0,17-0,80)	0,011
Mortalité toutes causes confondues, n (%)	2 (1,4)	3 (2,1)	0,67 (0,11-3,99)	0,657
Embolie systémique, n (%)	1 (0,7)	4 (2,9)	0,49 (0,09-2,69)	0,415
Réhospitalisation pour un événement cardiovasculaire, n (%)	2 (1,4)	1 (0,7)	2,01 (0,18-22,11)	0,570
Critère d'évaluation de l'innocuité				
Saignements, n (%)	4 (2,9)	2 (1,4)	2,02 (0,37-11,01)	0,418
Saignement majeur, n (%)	1 (0,7)	0 (0)	-	-
Saignement mineur, n (%)	3 (2,2)	2 (1,4)	1,51 (0,25-9,04)	0,651

Abréviations : DTAP : double thérapie antiplaquettaire, IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

^a Adapté du tableau 3 de Zhang et coll. avec permission[†]

^b Composite des événements cliniques indésirables suivants : mortalité toutes causes confondues, thrombus ventriculaire gauche, embolie systémique, réhospitalisation pour un événement cardiovasculaire ou un saignement

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES ?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement ? OUI. Les patients ont été assignés aléatoirement dans un ratio 1:1 dans l'un des deux groupes par séquence d'allocation produite par ordinateur.
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude ? OUI. Les 279 patients assignés et répartis aléatoirement ont été inclus dans les analyses en intention de traiter.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme ? OUI. Les patients avaient des visites de suivi et des examens d'imagerie à 30 et 180 jours. Trente-deux patients n'ont pas fait tous les suivis prévus, mais les résultats des analyses en intention de traiter et <i>per protocole</i> sont similaires, ce qui illustre une influence moindre des patients perdus de vue sur les résultats.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ? OUI. Tous les patients répartis aléatoirement ont été évalués en intention de traiter dans leur groupe respectif.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné ? NON. L'étude était ouverte pour les patients et les médecins après la répartition aléatoire. Le statisticien, par contre, ne connaissait pas la répartition des patients dans les groupes pour l'analyse des résultats du critère d'évaluation principal. Le comité évaluant les objectifs cliniques ignorait aussi le traitement reçu.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. La plupart des caractéristiques des patients étaient similaires dans les deux groupes.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche ? Cette information n'est pas connue. Peu d'informations sont disponibles à ce sujet. Le devis ouvert de l'étude a pu introduire un biais d'information, puisque les cliniciens pourraient avoir donné certains traitements à un groupe plus qu'à l'autre. Par exemple, une cytoprotection aurait pu être utilisée dans une proportion différente dans les deux groupes, ce qui aurait pu avoir un effet sur les taux de saignements obtenus.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ? L'ajout du rivaroxaban à faible dose à la DTAP comparativement à la DTAP seule a réduit la formation d'un thrombus ventriculaire gauche de manière statistiquement significative à 30 jours (RR : 0,08 ; IC 95 % : 0,01–0,62, valeur de $p = 0,015$; valeur de $p < 0,001$ pour la supériorité). Le NNT pour prévenir la formation d'un thrombus ventriculaire gauche sur 30 jours est de 13. L'ajout du rivaroxaban a diminué le nombre d'événements cliniques indésirables de manière statistiquement significative à 30 jours (RR : 0,37 ; IC 95 % : 0,17–0,80, valeur de $p = 0,011$). Le NNT pour prévenir un de ces événements est de 10. On observe également une diminution des embolies systémiques, mais elle n'est pas statistiquement significative. Concernant le risque de saignement, la différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative, mais le seul saignement majeur est survenu dans le groupe rivaroxaban.
Quelle est la précision de l'effet évalué? Les intervalles de confiance à 95 % pour la formation d'un thrombus ventriculaire gauche et les événements cliniques indésirables combinés sont assez larges, ce qui nous laisse croire à des résultats moins précis. L'étendue de l'IC à 95 % pour les saignements était encore plus grande et dénote des résultats encore moins précis. Le faible nombre de patients inclus dans l'étude pourrait expliquer cette précision moins importante des résultats.
LES RÉSULTATS ME SERONT-ILS UTILES DANS LE CADRE DES SOINS PHARMACEUTIQUES QUE JE PRODIGUE?
Les résultats peuvent-ils être appliqués à mes patients ? NON. La population à l'étude présente peu de comorbidités et de facteurs de risque de saignement. En effet, comparativement aux patients du Québec, ceux de cette étude sont jeunes, leur clairance de la créatinine moyenne est élevée et leur hémoglobine moyenne est aussi élevée. De plus, aucune précision sur la prise d'autres médicaments pouvant faire varier le risque de saignement n'est mentionnée. En outre, dans cette étude, plus du tiers des patients se sont vu administrer un inhibiteur de la glycoprotéine IIb/IIIa pendant l'intervention, une molécule rarement utilisée au Canada. Pour ce qui est de la DTAP, seuls le clopidogrel et le ticagrélor ont été employés dans cette étude alors que le prasugrel est également utilisé dans la pratique actuelle. Enfin, la faible taille de l'échantillon, soit 279 patients, et le fait qu'un seul centre hospitalier fasse partie de l'étude limitent la généralisation des résultats.
Les résultats ou « impacts » cliniques ont-ils tous été pris en considération? NON. Certains résultats cliniques pouvant influencer la valeur des résultats n'ont pas été abordés par les auteurs. D'abord, il serait d'intérêt de savoir si les patients concernés avaient une cytoprotection adéquate puisque certains des saignements à 30 jours chez les patients du groupe rivaroxaban étaient de nature gastro-intestinale. Par ailleurs, la Société cardiovasculaire du Canada recommande actuellement de privilégier une DTAP à base de ticagrélor ou de prasugrel en cas de risque élevé de thrombus ventriculaire gauche ¹⁰ . Dans l'étude, seuls le ticagrélor et le clopidogrel ont été utilisés en combinaison avec l'AAS. Comme le ticagrélor est un inhibiteur du récepteur P2Y12 plus puissant, il serait intéressant de savoir si les patients ayant présenté un thrombus ventriculaire gauche et/ou une embolie systémique étaient traités par le clopidogrel ou le ticagrélor.
Les avantages obtenus sont-ils cliniquement significatifs ? NON. Comme les embolies systémiques constituent la principale complication du thrombus ventriculaire gauche, elles doivent être prises en compte dans la pertinence clinique. Étant donné que la diminution du nombre de thrombus ventriculaires gauches s'accompagne d'une diminution du nombre d'embolies systémiques, les résultats pourraient être cliniquement significatifs. Toutefois, la différence dans le nombre d'embolies systémiques n'étant pas statistiquement significative, le principal bénéfice n'a pu être établi. Il faut aussi souligner qu'il n'y a pas de diminution de la mortalité toutes causes confondues. Enfin, la survenue d'un saignement intracranien dans le groupe rivaroxaban représente un risque non négligeable.

Discussion

Les résultats de cette étude indiquent que l'ajout de rivaroxaban à la DTAP pendant 30 jours pour les patients ayant subi un IAMEST antérieur et eu une ICP primaire mène à une diminution de la formation d'un thrombus ventriculaire gauche dans les 30 jours comparativement à la DTAP seule.

Cette étude est d'intérêt puisqu'il n'existe à ce jour aucune donnée sur l'utilisation des anticoagulants oraux directs en prévention d'un thrombus ventriculaire gauche. L'étude a plusieurs autres points forts, notamment sur le plan méthodologique. Tout d'abord, l'assignation des patients à leur groupe a été faite par le statisticien à l'aide d'un ordinateur, et les deux groupes de traitement étaient comparables au début de l'étude. Également, tous les critères d'évaluation cliniques étaient jugés par un comité indépendant utilisant des définitions standardisées. Le statisticien responsable de l'analyse ne connaissait pas la répartition des patients dans les groupes pour l'analyse du critère d'évaluation principal, ce qui limite le risque d'un biais d'information. De plus, les analyses ont été effectuées en intention de traiter et *per protocole*, ce qui reflète l'efficacité réelle et théorique, respectivement. Les résultats provenant de ces deux types d'analyses concordent. Par ailleurs, les résultats du critère d'évaluation principal sont positifs et significatifs malgré la faible incidence de facteurs de risque de formation d'un thrombus ventriculaire gauche dans la population étudiée. En effet, peu de patients présentaient une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) abaissée. En outre, un faible taux d'akinésie ou de dyskinésie antérieure apicale a été observé. Également, près des deux tiers des patients ont reçu une DTAP combinant le ticagrélor et l'AAS, ce qui correspond à l'association recommandée par les lignes directrices canadiennes pour les patients ayant un risque élevé de thrombus ventriculaire gauche bien que son utilisation ne soit pas recommandée en association avec un anticoagulant à dose thérapeutique¹⁰. Enfin, l'étude a été financée par des bourses de recherche, ce qui permet d'éviter un conflit d'intérêts lié au financement.

L'étude comportait aussi certains points faibles. D'abord, les premiers 30 jours suivant un IAMEST représentent la période pendant laquelle l'incidence d'un thrombus ventriculaire gauche est la plus élevée. La durée de la prophylaxie aurait cependant pu être plus prolongée. En effet, l'*American Heart Association* (AHA) a suggéré en 2022 une durée de prophylaxie d'un à trois mois¹². Également, l'ajout de la warfarine peut être considéré en prophylaxie pour certaines populations⁶. La comparaison du rivaroxaban à la warfarine aurait donc été intéressante. Enfin, la recherche d'un thrombus ventriculaire gauche a été faite pour tous les patients de manière plus approfondie que dans la pratique usuelle, ce qui peut affecter la généralisation de ces résultats au contexte clinique réel. Par ailleurs, aucune information concernant la prise d'autres médicaments n'est mentionnée. Il aurait été intéressant notamment de connaître la proportion de patients recevant une cytoprotection, puisque cela peut avoir un effet sur le taux de saignement. Dans l'étude actuelle, il n'y avait pas de différence dans les deux groupes quant aux saignements. Cependant, les patients n'avaient pas un risque élevé de

saignement, et le faible nombre de patients inclus doit être considéré.

Enfin, la pandémie de COVID-19 a pu contribuer au taux d'abandon de 18,3 % (51 patients), ce qui peut avoir nui à la validité interne de l'étude. Les résultats obtenus avec les analyses en intention de traiter et celle *per protocole* sont presque identiques. Par conséquent, les patients qui ont quitté l'étude n'avaient pas présenté de thrombus ni d'événements avant le désistement. Toutefois, il n'est pas possible de savoir s'ils ont subi un événement après leur départ de l'étude. Cette information manquante pourrait avoir entraîné une sous-estimation du nombre d'événements dans l'analyse en intention de traiter.

Actuellement, la place d'une anticoagulation prophylactique après un IAMEST antérieur ne fait pas consensus. La Société cardiovasculaire du Canada recommande une DTAP avec l'AAS associé au ticagrélor ou au prasugrel pendant un an pour les patients présentant un risque élevé de thrombus ventriculaire gauche et ayant eu une ICP à la suite d'un syndrome coronarien aigu. Elle recommande d'éviter l'utilisation systématique de la triple thérapie avec la warfarine étant donné le peu de données disponibles pour cette indication¹⁰. Quant aux lignes directrices de l'*European Society of Cardiology*, elles n'abordent pas la prophylaxie⁷. Les lignes directrices de l'AHA de 2013, quant à elles, suggèrent la triple thérapie avec la warfarine pendant trois mois pour les patients ayant eu un IAMEST et une akinésie ou une dyskinésie apicale antérieure⁶. Les plus récentes lignes directrices de l'AHA de 2022, cependant, ne recommandent pas le recours à une anticoagulation de façon systématique en prophylaxie, mais plutôt une évaluation individualisée des risques potentiels et des bénéfices¹². Si une prophylaxie est commencée, une durée d'anticoagulation à base de warfarine ou d'un anticoagulant oral direct d'un à trois mois est recommandée¹².

La faible dose de rivaroxaban (2,5 mg deux fois par jour) a été utilisée dans l'étude ATLAS ACS 2-TIMI 51 chez des patients stabilisés après un IAMEST⁹. Le rivaroxaban combiné à la DTAP a réduit le composite de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde ou d'AVC comparativement au placebo. Cependant, le risque de saignement majeur et d'hémorragie intracrânienne était accru. Cette dose est aussi employée chez des patients ayant une maladie coronarienne ou périphérique stable. Dans l'étude COMPASS, l'association de l'AAS et du rivaroxaban à cette dose a réduit de façon significative les événements cardiovasculaires majeurs comparativement à l'AAS seul, mais a augmenté le nombre de saignements majeurs⁸.

Il est possible de comparer l'incidence d'un thrombus ventriculaire gauche dans la présente étude avec la survenue de cet événement dans l'étude d'Altıntaş et coll. menée chez des patients présentant un IAMEST antérieur traités par une ICP¹³. Les patients de cette dernière étude avaient une FEVG moyenne de 35 % et recevaient une DTAP (59 % avec le clopidogrel et 41 % avec le ticagrélor). L'incidence de thrombus ventriculaire gauche à 28 jours était de 11 %. Dans la présente étude, l'incidence de thrombus ventriculaire gauche était de 8,6 % pour une population ayant une FEVG d'environ 53 % et un faible taux de dyskinésie apicale. Le taux de thrombus ventriculaire gauche dans cette étude est

donc plus faible, mais il peut s'expliquer par une population ayant un plus faible risque. Il y a lieu de se demander si les bénéfices du rivaroxaban auraient été plus importants dans une population ayant un risque plus élevé.

L'étude de Zhang et coll. n'aura probablement pas un grand impact en pratique actuellement entre autres en raison de la petite population incluse. Néanmoins, il s'agit tout de même de la première étude qui a montré le bienfait du rivaroxaban à faible dose pour cette indication. Les patients à faible risque de saignement et à risque élevé de thrombus ventriculaire gauche pourraient bénéficier de l'ajout du rivaroxaban, mais des études de plus grande envergure seront nécessaires pour mieux identifier ces patients. De plus, le rivaroxaban à faible dose n'est pas couvert par la Régie de l'assurance maladie du Québec pour cette indication, ce qui en limitera la prescription dans ce contexte¹⁴.

Conclusion

Dans l'étude de Zhang et coll., l'ajout du rivaroxaban à faible dose pendant 30 jours à la DTAP à la suite d'un IAMEST antérieur a permis de diminuer la survenue d'un thrombus ventriculaire gauche par rapport à la DTAP seule. Le risque

de saignement n'était pas supérieur, mais la prudence est de mise étant donné la survenue d'un saignement majeur chez un des sujets de l'étude et le faible nombre de patients inclus dans cette étude. D'autres études sur la prophylaxie d'un thrombus ventriculaire gauche seront nécessaires pour mieux cibler les patients qui en bénéficieraient davantage.

Financement

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

Conflit d'intérêts

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

Remerciements

Cet article a été écrit dans le cadre du cours *Communication scientifique* de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs en remercient la responsable.

Références

1. Zhang Z, Si D, Zhang Q, Jin L, Zheng H, Qu M et coll. Prophylactic rivaroxaban therapy for left ventricular thrombus after anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol Intv* 2022;15:861-72.
2. Meurin P, Brandao Carreira V, Dumaine R, Shqueir A, Milleron O, Safar B et coll. Incidence, diagnostic methods, and evolution of left ventricular thrombus in patients with anterior myocardial infarction and low left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *Am Heart J* 2015;170:256-62.
3. Bulluck H, Chan MHH, Paradies V, Yellon RL, Ho HH, Chan MY et coll. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018;20:72.
4. Shacham Y, Leshem-Rubinow E, Ben Assa E, Rogowski O, Topilsky Y, Roth A et coll. Frequency and correlates of early left ventricular thrombus formation following anterior wall acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;111:667-70.
5. Bass ME, Kiser TH, Page RL 2nd, McIlvennan CK, Allen LA, Wright G et coll. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin for the treatment of left ventricular thrombus. *J Thromb Thrombolysis* 2021;52:517-22.
6. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA et coll. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:362-425.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et coll. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
8. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et coll. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319-30.
9. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P et coll. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9-19.
10. Mehta SR, Bainey KR, Cantor WJ, Lordkipanidze M, Marquis-Gravel G, Robinson SD et coll. 2018 Canadian Cardiovascular Society/Canadian Association of Interventional Cardiology focused update of the guidelines for the use of antiplatelet therapy. *Can J Cardiol* 2018;34:214-33.
11. Massucci M, Scotti A, Lip GYH, Proietti R. Left ventricular thrombosis: new perspectives on an old problem. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:158-67.
12. Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, Ibeh C, McCarthy CP, Misra A et coll. Management of patients at risk for and with left ventricular thrombus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022;146:e205-23.
13. Altıntaş B., Altındag, R., Bilge, O., et coll. The effect of ticagrelor based dual antiplatelet therapy on development of late left ventricular thrombus after acute anterior ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2019;287:19-26.
14. Régie de l'assurance maladie du Québec. Liste des médicaments : mise à jour le 1^{er} février 2023. [en ligne] https://www.ramq.gouv.qc.ca/sites/default/files/documents/non_indexes/liste_med_2023-02-01_fr.pdf (site visité le 8 février 2023).

Stabilité physicochimique et microbiologique de différents solutés injectables de fabrications magistrales

Marie-Élaine Métras^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Carine Nyalendo^{3,4}, Ph.D., Clotilde Low-Kam⁵, Ph.D., Émilie Vallières^{6,7}, M.D., Ph.D., Patrice Hildgen⁸, B.Pharm., Ph.D., Victoria Forest⁹, B.Sc., Jean-Marc Forest¹, B.Pharm., DPH, M.Sc.

¹Pharmacien, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

²Professeure adjointe de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

³Biochimiste clinique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁴Professeure adjointe de clinique, Département de biochimie et médecine moléculaire, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

⁵Biochimiste clinique, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Jean-Talon, Montréal (Québec) Canada;

⁶Microbiologiste, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

⁷Professeure adjointe de clinique, Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

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

⁹Bio-informatricienne, Faculté des arts et des sciences, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 24 juillet 2022; Accepté après révision par les pairs le 30 décembre 2022

Résumé

Objectifs : Afin de répondre aux normes de pratique moderne, comme ceux d'Agrément Canada et de divers autres organismes réglementaires, il faut procéder au retrait des électrolytes concentrés des unités de soins et des diverses cliniques. Devant le manque évident de disponibilités de certains solutés stériles commerciaux, les principaux solutés injectables requis sont fabriqués en lots et leur stabilité est vérifiée conformément à la norme OPQ 2014.01 et aux autres normes applicables. Un des objectifs de la présente étude était de vérifier s'il est possible d'augmenter la date limite d'utilisation de ces solutés grâce à des tests de stérilité et de teneur.

Méthode : Plus d'une vingtaine de préparations d'usage courant au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine ont été étudiées pour leur stabilité à long terme. Quatre catégories principales de solutés ont été préparées en lot, soit des solutés dextrosés à des concentrations non commerciales, des solutés phosphorés, des solutés avec des suppléments divers tels que le magnésium et enfin des solutés de lactate commerciaux additionnés de potassium. Le laboratoire de biochimie a reçu un aliquot de chaque sac chaque semaine et analysé la teneur des divers ingrédients. Un test de stérilité a également été effectué en fin d'étude, soit trois mois après la production.

Résultats : Aucune variation de concentration de plus de 5 % n'a été constatée, peu importe l'élément de soluté analysé. Les solutés sont stables tant biochimiquement que microbiologiquement pendant trois mois à partir de la date de préparation en milieu stérile, lorsqu'ils sont exécutés dans le secteur fabrication du Département de pharmacie.

Conclusion : Moyennant un contrôle tant biochimique que microbiologique de chacun des lots, il est possible de produire divers solutés non commerciaux dont la stabilité à température ambiante est de trois mois et respecte les normes en vigueur, principalement celles de l'Ordre des pharmaciens du Québec. Ce processus simplifie les soins aux patients et est plus sûr, car il évite la manipulation d'électrolytes concentrés aux unités de soins.

Mots-clés : Électrolytes concentrés, soluté, stabilité, stérilité

Introduction

Depuis 2001, différents bulletins sur l'innocuité publiés par l'Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada (ISMP Canada) signalent les dangers associés à l'utilisation de solutions intraveineuses d'électrolytes

concentrés, notamment le chlorure de potassium et le phosphate de potassium¹. D'autres organismes qui veillent à la qualité des soins et à la sécurité des patients, ainsi que des organismes d'agrément en santé, comme Agrément Canada, ont émis des recommandations pour réduire le risque de conséquences potentiellement mortelles en cas

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

d'administration par inadvertance de ces solutions concentrées. Par exemple, parmi les pratiques organisationnelles requises, Agrément Canada demande que « la disponibilité des électrolytes concentrés soit évaluée et limitée afin de s'assurer que les doses pouvant causer des incidents liés à la sécurité des usagers ne sont pas entreposées sur les unités de soins »². Le tout doit se faire dans un contexte normatif. De nombreux organismes réglementaires internationaux, tels que l'International Medication Safety Network (IMSN), l'United States Pharmacopeia (USP) ou la pharmacopée européenne, abondent dans le même sens. Les normes canadiennes et québécoises s'en inspirent largement¹⁻⁵. Cependant, l'administration d'électrolytes par voie intraveineuse est nécessaire dans certaines situations cliniques. Pour le potassium, plusieurs solutés commerciaux à différentes concentrations de chlorure de potassium sont disponibles, de même que des mini-sacs permettant d'administrer des doses intermittentes ponctuelles. La majorité du temps, ces produits permettent de répondre aux besoins de supplémentation.

Pour le phosphore et le magnésium, la situation devient plus difficile. En pédiatrie, plusieurs situations peuvent nécessiter une supplémentation en phosphore par voie intraveineuse. Il est possible de penser notamment aux patients en chimiothérapie ou prenant des immunodépresseurs, pour qui la supplémentation par voie orale n'est parfois pas possible, ou encore aux patients en acidocétose diabétique grave. En obstétrique-gynécologie, des solutés avec magnésium sont parfois nécessaires pour des indications spécifiques, notamment pour la prévention et le traitement des convulsions en cas de prééclampsie et d'éclampsie. Ainsi, lorsque l'état clinique du patient exige une supplémentation par voie intraveineuse, le clinicien fait face à l'absence de solutés commerciaux qui contiennent l'électrolyte requis, à savoir le phosphore ou le magnésium. Cette situation peut donc entraîner la manipulation d'électrolytes concentrés sous forme de phosphate de potassium, de phosphate de sodium ou de sulfate de magnésium.

Pour éviter ces manipulations aux unités de soins, une façon de contourner le problème est de fabriquer ces solutés directement dans le secteur fabrication du département de pharmacie dans un contexte protocolaire fixe, rigoureux et surveillé. Un comité a été créé afin de standardiser les préparations et les concentrations pour essayer de répondre aux besoins de tous. Les solutés contenant du phosphore ont été standardisés en premier, suivis de ceux de magnésium. Cependant, pour tous ces solutés maison, il existait peu ou pas de données de stabilité dans la littérature, d'où la nécessité d'en établir²⁻¹⁰.

Une fois la méthode mise au point pour ces solutés, des demandes pour produire des solutés pour d'autres indications cliniques ont fait surface, notamment pour des solutés dextrosés à des concentrations plus élevées que ce qui est recensé dans la littérature, ainsi que pour adapter des solutés de lactate Ringer contenant du dextrose et/ou du chlorure de potassium qui n'étaient pas non plus commercialisés.

Le but du présent projet est donc de confirmer la faisabilité de la préparation de divers solutés d'électrolytes (p. ex. : phosphate de potassium monobasique et dibasique, phosphate sodique et sulfate de magnésium), de différents solutés de dextrose concentré, de lactate Ringer, etc., ainsi

que d'établir leur stabilité à moyen ou à long terme, tant sur le plan biochimique que microbiologique.

Méthode

La préparation des solutés respecte les normes habituelles sur la stérilité des produits, comme la norme 2014.01 de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) sur les produits stériles non dangereux⁶. Les 26 types différents de solutés testés sont indiqués dans le tableau I. À des fins administratives internes du Département de pharmacie, leurs numéros d'inventaire commencent toujours par 9970 et se terminent par 01 à 26. Ils ont été réalisés au secteur de fabrication du département de pharmacie du Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, un hôpital mère-enfant provincial de 450 lits. Les solutés phosphorés (n^{os} 1 à 5) ont tous été effectués dans une première série. Les trois premiers ont été exécutés directement à l'aide d'une pompe Exact-Mix 2400 (Baxter) en sac de type copolymère d'acétate de vinyle-éthylène (EVA). Deux solutés ont également été faits en sacs de polychlorure de vinyle (PVC) standard commerciaux par l'injection manuelle du volume de phosphore dans un sac contenant déjà un mélange de dextrose à 5 % et de NaCl à 0,9 % d'un litre (Baxter, lot W7k29A1). Le phosphate utilisé était un des suivants :

- phosphate de potassium dibasique, K_2HPO_4 , à une concentration de 3 mmol/mL de phosphore (4 mmol/mL de potassium), de la compagnie Sandoz (lot : GL6073);
- phosphate de potassium monobasique, KH_2PO_4 , à une concentration de 1,29 mmol/mL de phosphore (1,29 mmol/mL de potassium), de la compagnie Sandoz (lot GV6974);
- phosphate de sodium dibasique, Na_2HPO_4 , à une concentration de 3 mmol/mL de phosphore (4 mmol/mL de sodium), de la compagnie Sandoz (lot : HC1790).

Par la suite, diverses concentrations non commerciales de dextrose, avec ou sans électrolytes, ont été confectionnées (les numéros 6 à 10 et 12 à 23 dans le tableau I) toujours en utilisant la pompe Exact-Mix et les sacs d'EVA. Les solutés numéros 6 à 10 sont destinés surtout aux soins intensifs, ceux portant les numéros 12 et 13 ainsi que 23 et 26 principalement à l'oncologie, ceux ayant les numéros 14 à 18 à la néonatalogie et les numéros 19 à 22 et 25 majoritairement à l'obstétrique. Quant aux sacs avec un numéro d'inventaire se terminant par 11 et 24, ils ont été réalisés par l'ajout manuel de chlorure de potassium dans des sacs commerciaux de lactate Ringer avec ou sans dextrose à 5 %, entre autres pour les cas d'acidocétose diabétique ou pour des utilisations aux soins intensifs. Rien n'empêche l'emploi d'un soluté dans un secteur différent de celui qui en a initialement fait la demande. L'utilisation d'un sac commercial au départ explique que la concentration réelle indiquée dans le tableau I soit plus faible que celle de départ, dans certains cas, puisqu'un élément de départ du sac se trouve dilué par le ou les ajouts.

À noter que le système de pompe Exact-Mix 2400 de Baxter est employé lorsque c'est possible au lieu de faire les ajouts manuellement, car ce système fonctionne par code-barres, ce qui réduit le risque d'erreurs de manipulation humaine. Le système injecte dans un sac vide chacun des éléments selon le volume requis.

Tableau I. Composition détaillée des sacs étudiés

Numéro d'inventaire du soluté	Soluté (utilisation visée si précise)	Type de phosphore	Type de sac	Élément	Facteur de dilution	Concentration visée théorique	Concentration réelle obtenue résultant du mode de préparation
997001	D5 % + NaCl 0,9 % + K ₂ HPO ₄ 40 mEq (K)/L	Dibasique	EVA	Dextrose	1/10	278 mmol/L	278 mmol/L
				NaCl	0	154 mmol/L	154 mmol/L
				Potassium	0	40 mmol/L	40 mmol/L
				Phosphore	0	33,3 mmol/L	33,3 mmol/L
997002	D5 % + NaCl 0,45 % + Na ₂ HPO ₄ 20 mEq (P)/L	Sodique	EVA	Dextrose	1/10	278 mmol/L	278 mmol/L
				NaCl	0	77 mmol/L	77 mmol/L
				Sodium	0	26,68 mmol/L	26,68 mmol/L
				Phosphore	0	20 mmol/L	20 mmol/L
997003	D5 % + NaCl 0,9 % + KH ₂ PO ₄ 20 mEq (K)/L	Monobasique	EVA	Dextrose	1/10	278 mmol/L	278 mmol/L
				NaCl	0	154 mmol/L	154 mmol/L
				Potassium	0	20 mmol/L	20 mmol/L
				Phosphore	0	20 mmol/L	20 mmol/L
997004	D5 % + NaCl 0,9 % + KH ₂ PO ₄ 20 mEq (K)/L	Monobasique	PVC	Dextrose	1/10	278 mmol/L	274 mmol/L
				NaCl	0	154 mmol/L	152 mmol/L
				Potassium	0	20 mmol/L	19,7 mmol/L
				Phosphore	0	20 mmol/L	19,7 mmol/L
997005	D5 % + NaCl 0,9 % + K ₂ HPO ₄ 20 mEq (K)/L	Dibasique	PVC	Dextrose	1/40	278 mmol/L	276 mmol/L
				NaCl	0	154 mmol/L	153 mmol/L
				Potassium	0	20 mmol/L	19,9 mmol/L
				Phosphore	0	13,65 mmol/L	13,6 mmol/L
997006	D10 % + NaCl 0,45 %	S.O.	EVA	Dextrose	1/40	554 mmol/L	554 mmol/L
				NaCl	0	77 mmol/L	77 mmol/L
997007	D15 % + NaCl 0,9 %	S.O.	EVA	Dextrose	1/40	833 mmol/L	833 mmol/L
				NaCl	0	154 mmol/L	154 mmol/L
997008	D15 % + NaCl 0,9 % + KCl 20 mEq/L	S.O.	EVA	Dextrose	1/40	833 mmol/L	833 mmol/L
				NaCl	0	154 mmol/L	154 mmol/L
				KCl	0	20 mmol/L	20 mmol/L
997009	D20 % + NaCl 0,9 %	S.O.	EVA	Dextrose	1/40	1108 mmol/L	1108 mmol/L
				NaCl	0	154 mmol/L	154 mmol/L
997010	D20 % + NaCl 0,9 % + KCl 20 mEq/L	S.O.	EVA	Dextrose	1/40	1108 mmol/L	1108 mmol/L
				NaCl	0	154 mmol/L	154 mmol/L
				KCl	0	20 mmol/L	20 mmol/L
997011	Lactate Ringer + KCl 40 mEq/L	S.O.	PVC	K	0	44 mmol/L	41,4 mmol/L
				Lactate	¼	28 mmol/L	27,5 mmol/L
				Calcium	0	1,4 mmol/L	1,38 mmol/L
				Sodium	0	130 mmol/L	127,5 mmol/L
				Chlore	0	149 mmol/L	146 mmol/L
997012	D5 % + MgSO ₄ 4g/L (500 mg/125 mL)	S.O.	EVA	Dextrose	1/40	278 mmol/L	278 mmol/L
				MgSO ₄	1/10	16 mmol/L	16 mmol/L
997013	D5 % + MgSO ₄ 20 g/L (5 g/250 mL)	S.O.	EVA	Dextrose	1/40	278 mmol/L	278 mmol/L
				MgSO ₄	1/10	80 mmol/L	80 mmol/L
997014	D10 % + NaCl 0,2 % + KCl 20 mEq/L + gluconate de Ca 10 mmol/L	S.O.	EVA	Dextrose	1/40	554 mmol/L	554 mmol/L
				NaCl	0	34,22 mmol/L	34,22 mmol/L
				KCl	0	20 mmol/L	20 mmol/L
				Ca	0	10 mmol/L	10 mmol/L
997015	D12,5 %	S.O.	EVA	Dextrose	1/40	694 mmol/L	694 mmol/L
997016	D15 %	S.O.	EVA	Dextrose	1/40	833 mmol/L	833 mmol/L
997017	D20 %	S.O.	EVA	Dextrose	1/40	1108 mmol/L	1108 mmol/L
997018	D25 %	S.O.	EVA	Dextrose	1/40	1388 mmol/L	1388 mmol/L
997019	MgSO ₄ à 25 g/250 mL dans NaCl 0,9 %	S.O.	EVA	MgSO ₄	1/100	400 mmol/L	400 mmol/L
				NaCl	0	154 mmol/L	154 mmol/L

Tableau I. Suite

Numéro d'inventaire du soluté	Soluté (utilisation visée si précise)	Type de phosphore	Type de sac	Élément	Facteur de dilution	Concentration visée théorique	Concentration réelle obtenue résultant du mode de préparation
997020	MgSO ₄ à 25 g/250 mL de D5 %	S.O.	EVA	Dextrose MgSO ₄	1/40 1/100	278 mmol/L 400 mmol/L	278 mmol/L 400 mmol/L
997021	MgSO ₄ à 2 g/500 mL ou 4 g/L D5 %	S.O.	EVA	Dextrose MgSO ₄	1/40 1/10	278 mmol/L 16 mmol/L	278 mmol/L 16 mmol/L
997022	MgSO ₄ à 2 g/500 mL ou 4 g/L NaCl 0,9 %	S.O.	EVA	NaCl MgSO ₄	0 1/10	154 mmol/L 16 mmol/L	154 mmol/L 16 mmol/L
997023	D5 % + NaCl 0,9 % + KCl 20 mEq/L + MgSO ₄ 1 g/L	S.O.	EVA	Dextrose NaCl KCl MgSO ₄	1/40 0 0 0	278 mmol/L 154 mmol/L 20 mmol/L 4 mmol/L	278 mmol/L 154 mmol/L 20 mmol/L 4 mmol/L
997024	Lactate Ringer + D5 % + KCl 40 mEq/L	S.O.	PVC	K Lactate Calcium Sodium Chlore Dextrose	0 ¼ 0 0 0 1/40	44 mmol/L 28 mmol/L 1,4 mmol/L 130 mmol/L 149 mmol/L 278 mmol/L	41,4 mmol/L 27,5 mmol/L 1,38 mmol/L 127,5 mmol/L 146 mmol/L 278 mmol/L
997025	MgSO ₄ à 25 g/250 mL de D5 %	S.O.	PVC	Dextrose MgSO ₄	1/40 1/100	278 mmol/L 400 mmol/L	278 mmol/L 400 mmol/L
997026	D5 % + NaCl 0,9 % + K ₂ HPO ₄ 40 mEq (K)/L	Dibasique	EVA	Dextrose NaCl Potassium Phosphore	1/40 0 0 0	278 mmol/L 154 mmol/L 40 mmol/L 27,3 mmol/L	278 mmol/L 154 mmol/L 40 mmol/L 27,3 mmol/L

Abréviations : EVA : copolymère d'acétate - de vinyle-éthylène, soit les sacs compatibles avec l'Exacta-Mix 2400; S.O. : sans objet; PVC : polychlorure de vinyle, sac commercial de base

Une fois préparés, les sacs ont été conservés à la température ambiante, soit entre 20 et 22 °C, sous un éclairage normal artificiel de tubes fluorescents. Un échantillon de 20 mL a été prélevé stérilement une fois par semaine, dilué le cas échéant au Département de pharmacie selon les facteurs de dilution apparaissant dans le tableau I, puis envoyé au laboratoire de biochimie du centre hospitalier pour analyse avec le système Architect c8000 d'Abbott. Ce système répond aux différents paramètres apparaissant dans le tableau II. Il est aussi utilisé pour l'analyse des échantillons des patients, mais a été légèrement adapté afin d'accepter les concentrations plus élevées. C'est pour cette raison qu'un facteur de dilution doit être appliqué pour certains tests. La figure 1 montre un exemple de formulaire d'analyse biochimique modifié pour répondre à ces exigences.

L'étude s'échelonne sur une période d'un peu plus de trois mois pour chaque type de sacs afin d'obtenir une valeur de stabilité physico-chimique pour cette période. À la fin de la période d'échantillonnage, tous les volumes restants dans les sacs ainsi ponctionnés ont été vérifiés microbiologiquement à l'aide du dispositif QT Junior de 0,2 micron QI-TJ3100 de QI-Medical et le bouillon de culture correspondant, en fiole de 20 mL TSBG. L'incubation se faisait en deux temps, soit à la température ambiante pour la première semaine et à 37 °C pour la seconde. Les lectures de turbidité des bouillons ont été effectuées aux temps 0, 3, 4, 7, 8, 10 et finalement après 15 jours par le laboratoire de microbiologie du CHU Sainte-Justine. Il était attendu que les bouillons exempts de contamination demeurent clairs. Toutes ces procédures respectent la norme USP <71> sur la tenue de tests de stérilité, conformément aux normes de

l'OPQ¹¹. Le taux d'évaporation d'un sac de 100 mL de chlorure de sodium en EVA et d'un autre en PVC a également été estimé sur trois mois en les pesant hebdomadairement pour en connaître le poids. Une perte de 1 gramme signifiait la perte d'un millilitre d'eau par évaporation au travers de la membrane. Une balance de type Sartorius avec une sensibilité minimale de 1 mg, calibrée et entretenue selon les politiques et procédures internes au secteur fabrication du département de pharmacie, a été utilisée¹².

L'analyse statistique des résultats comporte le calcul du pourcentage et du coefficient de variation pour les triplicatas à chaque temps de prélèvement, pour chaque ingrédient par rapport à sa valeur nominale. Une régression linéaire complète ion par ion ou élément par élément a également été effectuée pendant les trois mois de l'étude. Conformément aux normes en vigueur pour les préparations magistrales, le pourcentage de variation maximale était fixé à un maximum de 10 % tout au long de l'étude.

Résultats

Le tableau III résume à lui seul l'ensemble des résultats de l'étude. Il donne les pourcentages moyens des divers constituants des sacs pour la durée de l'étude, leur écart-type moyen, ainsi que leur coefficient de variation calculé par régression linéaire. Il s'agit ici de la combinaison de chaque ion ou élément pour l'ensemble des 26 solutés produits afin de simplifier la présentation et de ne pas procéder sac par sac, bien qu'une telle analyse ait été réalisée dans un premier temps. Les concentrations de

Tableau II. Paramètres du système analytique du service de biochimie du CHU Sainte-Justine

Analyse	Instrument (compagnie)	Méthode	Sensibilité (limite de quantification)	Précision analytique		
				Conc.	CV Intraessai (%)	CV Interessai (%)
Glucose	Architect c8000 (Abbott)	Enzymatique, Et spectrophotométrique (Hexokinase/Glucose-6-Phosphate déshydrogénase)	0,28 mmol/L	3,30 mmol/L	0,53	1,83
				20,40 mmol/L	0,83	2,01
Sodium	Architect c8000 (Abbott)	Électrode à membrane sélective pour le Na ⁺ (potentiométrie)	20 mmol/L	116,06 mmol/L	0,42	1,08
				160,00 mmol/L	0,44	0,94
Potassium	Architect c8000 (Abbott)	Électrode à membrane sélective pour le K ⁺ (potentiométrie)	1 mmol/L	2,60 mmol/L	0,00	2,31
				7,60 mmol/L	0,78	1,58
Chlorure	Architect c8000 (Abbott)	Électrode à membrane sélective pour le Cl ⁻ (potentiométrie)	20 mmol/L	80,00 mmol/L	0,43	1,50
				119,00 mmol/L	0,50	1,27
Phosphate	Architect c8000 (Abbott)	Spectrophotométrique (phosphomolybdate)	0,15 mmol/L	0,64 mmol/L	0,98	3,15
				2,34 mmol/L	0,61	2,14
Lactate	Architect c8000 (Abbott)	Enzymatique et spectrophotométrique (lactate oxydase)	0,020 mmol/L	1,73 mmol/L	1,6	3,3
				5,13 mmol/L	1,3	2,6
Magnésium	Architect c8000 (Abbott)	Enzymatique et spectrophotométrique (isocitrate déshydrogénase)	0,25 mmol/L	5,13 mmol/L	1,3	2,6
				1,89 mmol/L	0,7	1,1
Calcium	Architect c8000 (Abbott)	Enzymatique et spectrophotométrique (isocitrate déshydrogénase)	0,07 mmol/L	0,74 mmol/L	1,1	1,3
				2,75 mmol/L	0,7	0,7

Abréviations : CHU : centre hospitalier universitaire; conc. : concentration; CV : coefficient de variation

chaque constituant sont demeurées supérieures à 92 % tout au long de la période d'analyse et les coefficients de variation, sous les 8 %. Enfin, une variation de moins de 5 % a été observée pour l'ensemble des ions pendant les trois mois d'analyse. La figure 2 présente les moyennes des différentes concentrations d'ions pour les cinq premiers solutés sous forme d'histogramme, ce qui permet d'en apprécier la distribution. Le graphique de la figure 3 montre la variation des divers ions en fonction du temps pour le soluté numéro trois spécifiquement, toujours à titre d'exemple.

Tous les tests microbiologiques effectués en fin d'étude se sont révélés négatifs (aucune preuve de contamination microbienne n'a été découverte). Malgré une ponction hebdomadaire de 20 mL, une absence de croissance bactérienne a été constatée. Puisqu'un petit lot de sacs était à l'étude et qu'ils étaient tous régulièrement ponctionnés, leur test de stérilité effectué une fois en fin d'étude seulement respecte les méthodes de l'USP <71>¹¹. En production régulière, 10 % de chacun des lots font l'objet d'un test microbiologique, toujours pour répondre aux normes USP. Pour ce qui est de la teneur de chaque sac, puisque les normes sont muettes sur le nombre d'échantillonnages à faire et même sur la nécessité de les faire, nous avons vérifié un seul sac par lot en mode de production, pour fins de sécurité.

Finalement, le taux d'évaporation des sacs d'EVA a été estimé à 8,3 % par rapport à 5,2 % pour le PVC, après régression linéaire des résultats obtenus à la suite des diverses pesées au cours des trois mois de l'étude. L'évaporation de l'eau à travers une membrane d'EVA serait donc du même ordre, voire supérieure à celle à travers un sac de PVC.

Discussion

Il appert que tous les solutés étudiés possèdent une stabilité physicochimique d'au moins trois mois à la température ambiante, ce qui est peu surprenant puisqu'il s'agit d'ions en solution ou de grosses molécules stables comme le glucose. Pour chacun des ions potassium, sodium, chlore et phosphore, les concentrations se sont en général maintenues dans un écart de moins de 5 % de la valeur attendue. À noter que pour le dextrose, ainsi que pour les ions lactate, magnésium et calcium, le département de pharmacie devait procéder à une dilution d'une demie, d'un dixième, d'un quarantième ou d'un centième de l'échantillon avant son envoi au laboratoire afin que ce dernier puisse l'analyser directement, sans autre manipulation. Ces manipulations supplémentaires pourraient expliquer une variation plus importante des résultats, qui n'est pas présente pour tous les autres ions dont les concentrations en échantillon permettaient l'analyse directe par le laboratoire de biochimie. Il y a donc un facteur d'erreur potentiel plus important pour ces différents éléments.

Le taux d'évaporation normal d'un sac peut influencer la concentration de son contenu et paradoxalement le plus souvent à la hausse, ce qui est l'inverse de la logique de dégradation habituelle. Une même quantité globale d'un ion se trouve dans un volume qui diminue lentement avec le temps, ce qui occasionne une augmentation de la concentration totale. C'est ce phénomène qui semble observable sur le graphique de la figure 3. C'est pourquoi une compagnie pharmaceutique comme Baxter indique une date limite d'utilisation hors de son suremballage de 15



CHU Sainte-Justine
UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL
Pour l'amour des enfants
Université de Montréal

Prise de rendez-vous pour prélèvement : 514 345-4650
3175, Côte Sainte-Catherine, Montréal, QC H3T 1C5, 514 345-4931 poste 5643

F-1394 # IN V : 3991394 (REV.2011-05)

ATTENTION: Zones grises obligatoires

Analyses de laboratoire BIOCHIMIE SPÉCIALISÉE

Prélèvement demandé: Date: _____ Heure _____ ou Heure de tournée: 7h ☐ 11h ☐ 14h ☐ 17h ☐ 20h ☐ 00h ☐

Unité de Soins/Clinique : PHARMACIE

Md Requérant : Forest, Jean-Marc # Licence : 87-101

Prélèvement fait: Date: _____ Heure 9h00

Prélevé par: _____ Martine

Cocher obligatoirement la nature de l'échantillon et les analyses requises

SANG : ☐ VEINEUX ☐ ARTÉRIEL
☐ CAPILLAIRE ☐ CORDON OMB.

☐ URINE ☐ AUTRE : NATURE _____

Nom: Pharmacie

Prénom: échantillon lettre _____

Comm. Rq.: Soluté phosphate no _____

Échantillon Lot: 2018 _____

Renseignement clinique:

Spécialité (tube doré)

- ☐ Anti-microsomes ACM
- ☐ Anti-thyroglobuline ACT
- ☐ Anti-Dnase ADNSE
- ☐ Androstènedione ANDR1
- ☐ Anti-transglutaminase ATG1
- ☐ ASO ASO
- ☐ C3 ☐ C4
- ☐ CH100 CHTOT
- ☐ Facteur rhumatoïde RF
- ☐ Haptoglobine HAPT
- ☐ IgA IGAB
- ☐ IgE totaux IGE1
- ☐ IGF 1 (somatomédine)* EIGF1
- ☐ IgM
- ☐ IgG
- ☐ IgG sous-classe 2 IG
- ☐ PTH intacte (sur glace)* PTH

Spécialité (urine)

- ☐ ALA ALA
- ☐ Microalbumine MALBL

Tube Lavande EDTA

- ☐ Apo A APOA
- ☐ Apo B APOB
- ☐ Homocystéine* HCYS
- ☐ G6PD G6PD1
- ☐ Rénine REN

Vitamines (tube doré)

- ☐ Vitamine D 25-OH VD25
- ☐ Vitamine D 1,25 di-OH VD125

Tube doré "Abri de la lumière"

- ☐ Vitamine B12* VB12
- ☐ Vitamine A* VITA
- ☐ Vitamine E* VITE

SUR RENDEZ-VOUS :

- ☐ Tolérance au glucose TPP75/TOLGG
- ☐ Épreuve de sudation CLSUE

AUTRES :

ANALYSE DEMANDÉE :

Allergènes (tube doré)

Rast ou IgE spécifique
Spécifiez votre demande:

Pharmacologie (tube lavande)

- ☐ Acétaminophène ACETA
- ☐ Acide mycophénolique AMPA
- ☐ Amiodarone
- ☐ Acide valproïque
- ☐ Busulfan
- ☐ Cyclosporine
- ☐ Flecainide
- ☐ Fentanyl

☐ Sodium
☐ Potassium
☐ Chlorure
☐ Phosphate
☐ Glucose
PHNA
PHK
PHCL
PHPO4
PHGLU

Pharmacologie (tube doré)

- ☐ Caffeine CAF
- ☐ Digoxine DIGOX
- ☐ Thiocyanate (à l'abri de la lumière) THIO

Pharmacologie (tube Héparine Lithium)

- ☐ Carbamazépine CARBA

Dosages Antimicrobiens

- ☐ Pré ☐ Post ☐ **Post sur demande ☐ Autre (dose unique)
- ☐ Amikacine (tube hépariné) AMIKA
- ☐ Ganciclovir/valganciclovir (EDTA) GANC
- ☐ Gentamicine (tube hépariné) GENTA
- ☐ Posaconazole (EDTA) POSAC
- ☐ Tobramycine (tube hépariné) TOBRA
- ☐ Vancomycine** (tube hépariné) VANCO
- ☐ Voriconazole (EDTA) VORIR

Médicament:

Dose:

Heures de prise :

Médicament:

Dose:

de prise :

nt:

se :

ge

ifiez votre demande:

spécifiez votre demande:

Drogues de rue Urine seulement

- ☐ Amphétamines AMPH1
- ☐ Cannabinoïde CANN1
- ☐ Cocaïne métabolite COCA1
- ☐ Opiacés OPIA1
- ☐ PCP PCP1

Toxicologie

Spécifier milieu biologique en haut de page

- ☐ Dépistage général DTOX

Rx suspecté:

Rx administré:

Alcools (tube doré ou lavande)

- ☐ Dépistage alcools ALCO
- ☐ Acétone ACET
- ☐ Éthylène glycol ETGL1
- ☐ Éthanol ETOHX
- ☐ Isopropanol ISPRO
- ☐ Méthanol MEOH

* À jeun: ☐ Oui ☐ Non

F-1394 # IN V : 3991394 (REV.2011-05)

Analyses de laboratoire BIOCHIMIE SPÉCIALISÉE

Figure 1. Formulaire d'analyse adapté pour l'étude de stabilité

L'autorisation de publier ce formulaire a été obtenue du directeur des services professionnels du CHU Sainte-Justine, Dr Marc Girard.

jours pour un sac de 50 mL et moins et de 30 jours pour un sac de 100 mL et plus, si la date d'expiration du produit est supérieure à six mois. Si la date d'expiration est inférieure ou égale à six mois, la date limite d'utilisation passe à sept jours pour un sac de 50 mL et moins et à 20 jours pour un sac de 100 mL et plus en moyenne¹³. Un tel phénomène doit être pris en compte, comme l'ont fait Perks et coll. dans leur

étude en effectuant une étude de stabilité du phosphate de sodium en sacs de PVC standard dans laquelle un facteur de correction a été appliqué pour tenir compte du phénomène¹⁴. Par contre, la majorité des sacs de l'étude sont en EVA, soit le type de plastique des sacs spécialement conçus pour s'adapter à la pompe, et non en PVC. Malgré diverses recherches, notamment auprès de la compagnie,

Tableau III. Résumé des résultats des analyses statistiques des 26 solutés combinés

Ion ou élément dosé	Pourcentage moyen des constituants du sac (après 3 mois)	Écart-type moyen sur 3 mois	Coefficient de variation moyen sur 3 mois	Pourcentage moyen de pertes sur 3 mois par régression linéaire
Calcium	92,98	1,63	1,76	3,79
Sodium	97,16	2,89	2,978	3,05
Potassium	100,14	3,37	3,37	3,41
Chlorure	98,27	2,81	2,86	2,99
Phosphore	101,75	2,22	2,19	4,81
Lactate	101,34	3,09	3,05	-0,05
Glucose	97,91	7,20	7,35	4,33
Magnésium	104,69	6,49	6,20	2,76

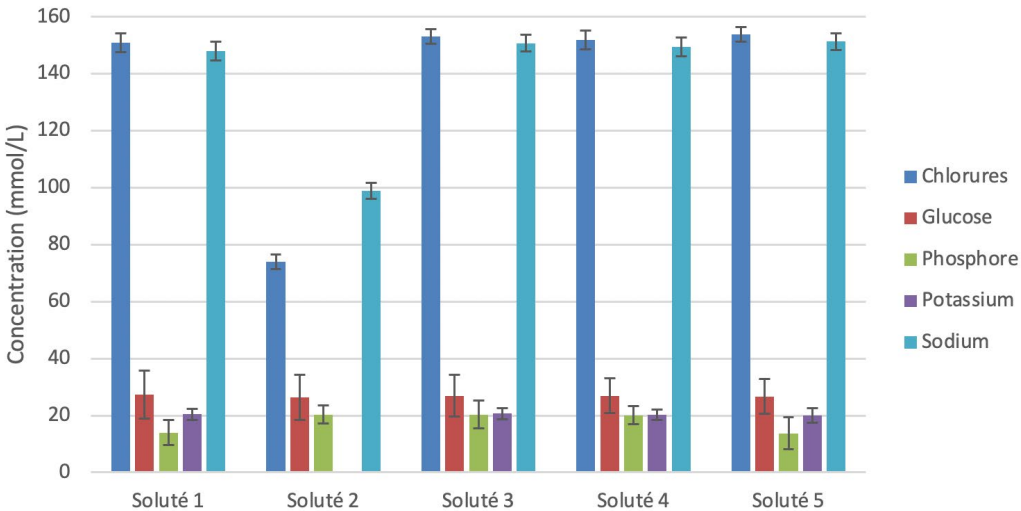


Figure 2. Moyennes des différentes concentrations des ions en solution, en mmol par litre pour les solutés nos 1 à 5

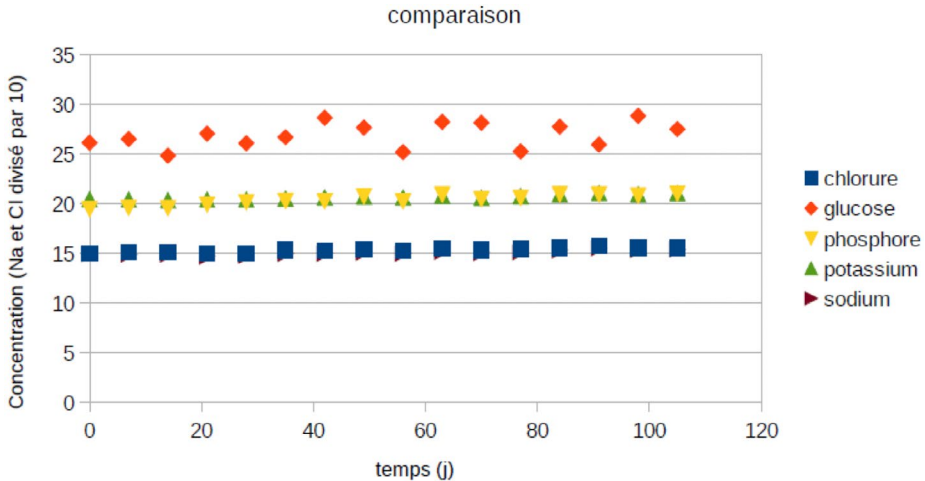


Figure 3. Variation des concentrations des divers ions, en mmol par litre en fonction du temps pour le soluté no 3 spécifiquement, à titre d'exemple

aucune donnée ne semble disponible sur l'évaporation spécifique à ce matériel, bien qu'elle semble également présente. C'est pourquoi quelques tests simples ont été effectués en pesant hebdomadairement des sacs de chlorure de sodium à 0,9 % en PVC standard d'une part et en EVA d'autre part, pendant trois mois, afin d'en évaluer le taux d'évaporation. Le taux d'évaporation des sacs en EVA est de 8,3 %, donnée non disponible dans la littérature, contre 5,2 % pour les sacs en PVC. Cette dernière valeur est comparable à la valeur de 5 % obtenue par Perks et coll.¹⁴. Cette évaporation pourrait expliquer la positivité de toutes les valeurs récoltées, à l'exception des ions lactate qui sont légèrement négatifs. La manipulation des échantillons pour effectuer les dilutions pourrait être mise en cause.

Pour la préparation des sacs, certaines particularités s'appliquaient. Par exemple, le sac dont le numéro d'inventaire se terminait par 01 (Dextrose 5 % + NaCl 0,9 % + PO₄ 40 mEq (K)/L) demandait un ajout manuel de 9,1 mL de K₂HPO₄, car cet ingrédient ne figurait pas dans le montage de la pompe au démarrage de l'étude. Pour le sac numéro 2 (Dextrose 5 % + NaCl 0,45 % + Na₂HPO₄ 20 mEq (P)/L), le même problème d'absence de l'ingrédient sur la pompe au moment du lancement de l'étude s'appliquait au phosphate de sodium dibasique pour lequel 6,67 mL de Na₂HPO₄ ont été ajoutés manuellement. Le sac numéro 4 (Dextrose 5 % + NaCl 0,9 %) était un sac commercial, sauf pour le PO₄ monobasique à 20 mEq (K)/L, dans lequel il a fallu ajouter 16,3 mL de KH₂PO₄ manuellement également. À noter que tout ajout manuel s'est fait visuellement à la seringue et par photo selon le processus standard d'ajouts aux solutés. Un sac commercial d'un litre de Baxter contient un surplus moyen d'environ 50 mL dont il faut tenir compte dans les calculs d'ajouts et de concentration. C'est également le cas pour le sac numéro 5 (Dextrose 5 % + NaCl 0,9 % + PO₄ dibasique 20 mEq (K)/L) fabriqué à partir de sacs commerciaux de Dextrose 5 % + NaCl 0,9 % dans lequel est ajouté 4,8 mL de K₂HPO₄ en tenant compte du surplus de 50 mL du sac commercial. L'emploi de sacs commerciaux permettait à la fois de connaître la stabilité d'un soluté dans un autre matériau que l'EVA utilisé avec la pompe, mais permettait aussi d'avoir une autre solution de fabrication en cas de rupture d'approvisionnement des sacs d'EVA ou en présence d'une incapacité d'utiliser la pompe de fabrication pour une raison quelconque (p. ex. : rupture d'approvisionnement d'un ingrédient). L'emploi de sacs commerciaux de lactate Ringer pour les préparations n^{os} 11 et 24 a permis d'éviter de brancher des sacs de lactate Ringer directement sur la pompe comme ingrédient de base pour ce mélange. D'ailleurs, l'obtention d'un sac de lactate Ringer avec dextrose 5 % ne serait pas possible techniquement puisque la pompe diluerait le lactate Ringer de façon importante pour y joindre le dextrose en quantité suffisante. Aucune source pure de lactate Ringer concentré injectable branchable sur la pompe ne semble malheureusement exister sur le marché.

La conservation à la température ambiante a été choisie pour différents facteurs, notamment parce qu'il est plus facile de conserver un produit à la température ambiante qu'au réfrigérateur et que les espaces de réfrigération sont plus rares ou moins accessibles dans bien des cas. De plus, les produits commerciaux équivalents sont habituellement conservés à température ambiante. Enfin, il faut noter qu'un produit

réfrigéré doit être ramené à la température ambiante avant son administration au patient. Certaines infirmières notent aussi qu'une solution dextrosée froide aura davantage tendance à déclencher les alarmes d'occlusion d'une pompe, possiblement en raison d'une augmentation de sa viscosité à froid.

De telles stabilités prolongées permettent de préparer un lot de solutés, de les placer en quarantaine, de tester les sacs biochimiquement et microbiologiquement, puis de les libérer pour utilisation. Avec 90 jours de stabilité à température ambiante, les pertes sont réduites au minimum et l'efficacité de production est augmentée. Les solutés peuvent alors être placés aux communs des unités de soins concernées, dans les divers cabinets pertinents, directement à l'urgence ou simplement être conservés au Département de pharmacie pour usage futur. Leur gestion en est simplifiée et leur innocuité est accrue, mais surtout, leur disponibilité sécuritaire pour les patients en est grandement améliorée.

Enfin, afin de rendre le système pleinement efficient, il faut idéalement que chaque soluté existe en double version possible dans le système de production. La première version possède une stabilité de 90 jours à température ambiante, avec un contrôle microbiologique et de teneur, ainsi qu'une mise en quarantaine en attendant la confirmation de l'absence de contamination microbienne. La seconde version, pour usage immédiat, possède une stabilité de 9 jours au réfrigérateur sans contrôle microbiologique ni de teneur et répond donc à la norme OPQ 2014.01, pour une production de risque moyen⁶. Cette seconde entrée peut être utilisée en cas de rupture d'approvisionnement en sac contrôlé, mais aussi de façon systématique une fois un traitement amorcé, alors que les sacs contrôlés seraient réservés pour amorcer les traitements hors des heures d'ouverture de la pharmacie et en cas d'urgence. Ils peuvent aussi être utilisés de routine si l'institution n'est pas en mesure d'effectuer l'encadrement requis par les tests microbiologiques.

Par acquit de conscience, comme déjà mentionné, un test de teneur est effectué sur les différents constituants pour chacun des lots produits, en plus des tests microbiologiques. Un tel test n'est pas exigé par les normes, mais accroît la sécurité des patients, en raison notamment du dosage des électrolytes particulièrement dangereux, comme le potassium. Ils ont été mis au point pour les tests de stabilité, mais peuvent fort bien faire partie des tests courants par la suite. Puisqu'ils ne sont pas inscrits dans les normes, un seul sac par lot est arbitrairement échantillonné.

Conclusion

Cette étude a permis d'établir une stabilité physico-chimique de 90 jours à la température ambiante pour divers solutés, préparés en lot de glucose concentré, d'électrolytes ou de lactate Ringer, tant qu'un contrôle physicochimique et microbiologique est effectué. La présence et l'accessibilité de ces différents solutés sur les unités de soins contribuent à diminuer grandement la manipulation des électrolytes concentrés et réduisent ainsi les risques associés. Il faut cependant mettre en place un système afin de réévaluer de façon sporadique les solutés préparés en lot, pour s'assurer qu'ils répondent toujours aux besoins des patients selon les équipes cliniques et pour s'ajuster au besoin.

Financement

Les auteurs n'ont déclaré aucun financement pour le présent article. Le département de pharmacie a absorbé les coûts de production et de manutention des solutés et les laboratoires se sont chargés de ceux des analyses tant microbiologiques que de teneurs.

Conflits d'intérêts

Les auteurs ont soumis le formulaire de l'ICMJE sur la divulgation des conflits d'intérêts potentiels. Marie-Élaine Metras est rédactrice associée de *Pharmactuel*. Les autres auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts lié au présent article.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Monsieur Maxime Thibault, pharmacien, pour son aide dans l'élaboration des grilles d'analyse et dans l'analyse préliminaire des données proprement dites. Ils souhaitent également adresser des remerciements tout spéciaux aux équipes des assistants techniques du secteur fabrication du département de pharmacie, des techniciens du laboratoire de biochimie et des techniciens du laboratoire de microbiologie d'Optilab Montréal du CHU Sainte-Justine, sans lesquels cette étude de stabilité n'aurait pu avoir lieu. La personne nommée a donné son autorisation écrite.

Références

1. Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada. Tragédies évitables : Deux décès pédiatriques par suite de l'administration intraveineuse d'électrolytes concentrés. [en ligne] : <https://ismpcanada.ca/wp-content/uploads/2022/02/BISMP2019n1-electrolytesConcentres.pdf> (site visité le 1^{er} février 2022).
2. Agrément Canada – programme QMentum. Norme - Gestion des médicaments : Pour les visites qui commencent après le 1^{er} janvier 2018. Date générée : 1^{er} février 2018 Ver. 12. 77 pages. [en ligne]. <https://healthstandards.org/fr/norme/gestion-des-medicaments-2/> (site visité le 1^{er} février 2022).
3. International Medication Safety Network (IMSN). [en ligne]. <https://www.intmedsafe.net> (site visité le 1^{er} février 2022).
4. United States Pharmacopeial Convention (USP). General Chapter. In: USP–NF. Rockville, MD 2022. [en ligne]. <https://www.uspnf.com/purchase-usp-nf> (site visité le 1^{er} février 2022).
5. European Pharmacopoeia. 11th Edition 2022. [en ligne] <https://pheur.edqm.eu/home> (site visité le 1^{er} février 2022).
6. Ordre des pharmaciens du Québec. Norme 2014.01–Préparations de produits stériles non dangereux en pharmacie. OPQ;2014. 108 pages. [en ligne] https://www.opq.org/wp-content/uploads/2017/11/Norme_2014_01_Ste%CC%81rile_non_dangereux_Fe%CC%81v2023_Final.pdf (site visité le 1^{er} février 2022).
7. Trissel LA, Leissing NC. Trissel's tables of physical compatibility. 1st edition. Lake Forest, IL: MultiMatrix;1996. 590 pages.
8. American Society of Health-System Pharmacists. Handbook on injectable drugs. 20^e éd. Bethesda (MD): American Society of Health-System Pharmacists; 2018. 1465 pages.
9. Micromedex Healthcare Series. Thomson Micromedex. [en ligne] <http://www.micromedexsolutions.com> (site visité le 6 août 2018).
10. Catania PN, rédacteur. King guide to parenteral admixtures. Napa, CA King Guide Publications; 1999. [en ligne] <http://www.kingguide.com> (site visité le 1^{er} février 2022).
11. United States Pharmacopeial Convention (USP). Chapter <71> Sterility tests. In: USP–NF. Rockville, MD 2022 [en ligne]. <https://www.uspnf.com/purchase-usp-nf> (site visité le 1^{er} février 2022).
12. Politique et procédure FNS2.1A1. Préparations magistrales non stériles Catégories 1-2-3. Annexe 1–Guide du matériel requis pour les préparations magistrales non stériles au secteur fabrication. Document interne, secteur fabrication, département de pharmacie, CHU Sainte-Justine. Juin 2017.
13. Communication personnelle. Lettre de la compagnie Baxter du 3 mai 2018 de Mme Mona Ghobros.
14. Perks W, Iazzetta J, Chan PC, Brouzas A, Law S, Walker S. Extended stability of sodium phosphate solutions in polyvinyl chloride bags. Can J Hosp Pharm 2017;70:7-12.

Abstract

Objectives: To meet the standards of practice, such as those of Accreditation Canada and various other regulatory bodies, for concentrated electrolytes that should be removed from care units and different clinics. Because of the lack of availability of certain commercial sterile solutions, a number of injectable solutions frequently prescribed are prepared in batches and tested for stability in accordance with standard OPQ 2014.01 and other applicable standards. One of the objectives of this study was to determine if the expiry date of these solutions can be extended through sterility and concentration testing.

Method: More than 20 preparations in common use at the Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine were tested for their long-term stability. Four main categories of solutions were prepared in batches: dextrose solutions at noncommercial concentrations, phosphorus solutions, solutions with various supplements, such as magnesium, and, lastly, commercial lactate solutions with added potassium. The biochemistry laboratory received an aliquot from each bag every week and determined the concentration of the various ingredients. In addition, a sterility test was performed at the end of the study, that is, three months after preparation.

Result: No variation in concentration greater than 5% was found for any solution ingredient tested. The solutions are stable, both biochemically and microbiologically, for 3 months from the date of preparation in sterile conditions when made in the preparation section of the Pharmacy Department.

Conclusion: By doing both biochemical and microbiological testing on each batch, it is possible to prepare various noncommercial solutions that are stable at room temperature for three months. They comply with the current standards of the Ordre des pharmaciens du Québec. This process helps streamline patient care and it is safer for the patient, since it eliminates the handling of concentrated electrolytes in the care units.

Keywords: Concentrated electrolytes, solution, stability, sterility

Effet de l'utilisation d'un tampon à base de citrate de sodium sur la stabilité de la pénicilline G sodique injectable

Audrey Vachon^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Sylvie Pilote³, M.Sc., Benoît Drolet^{4,5}, B.Pharm., Ph.D., Chantale Simard^{1,4,5}, B.Pharm., M.Sc., Ph.D.

¹Pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada;

²Professeure de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

³Professionnelle de recherche, Centre de recherche de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁴Professeur titulaire, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁵Chercheur, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 29 septembre 2022; Accepté après révision par les pairs le 13 février 2023

Résumé

Objectif : Comparer la stabilité de la pénicilline G sodique reconstituée avec de l'eau stérile ou avec une solution tamponnée avec du citrate de sodium.

Méthode : Des fioles de pénicilline ont été reconstituées avec de l'eau stérile ou avec du citrate de sodium à 1,7 %, conditionnées en seringue ou en sac de polychlorure de vinyle (PVC) contenant du NaCl 0,9 %, puis conservées au réfrigérateur et à température ambiante. La chromatographie liquide à haute performance a été utilisée pour mesurer la concentration de pénicilline résiduelle en fonction du temps.

Résultats : Par rapport à une reconstitution avec de l'eau stérile, l'ajout du tampon citrate permet aux préparations en seringue ou en sac de PVC de conserver plus de 90 % de leur concentration initiale de pénicilline jusqu'à neuf jours, plutôt que cinq, lorsque la réfrigération est maintenue. Lorsque les sacs de PVC sont placés 24 heures à température ambiante après un entreposage de 48 heures à 6 °C, la concentration résiduelle diminue à 80 % pour la pénicilline reconstituée avec l'eau. Toutefois, lorsque le citrate de sodium est employé, même après neuf jours d'entreposage à 6°C, puis 24 heures à température ambiante, la concentration résiduelle demeure supérieure à 90 %.

Conclusion : L'utilisation du citrate de sodium pour reconstituer la pénicilline G sodique permet d'en prolonger substantiellement la stabilité, que la pénicilline soit conditionnée en seringue ou en sac, entreposée au réfrigérateur ou à température ambiante.

Mots clés : Pénicilline G sodique, préparation de médicament, stabilité médicamenteuse

Introduction

La pénicilline, un antibiotique à spectre étroit, est indiquée dans la prise en charge de plusieurs infections, dont certaines nécessitant des traitements prolongés¹. Une fois reconstitué, cet anti-infectieux tend à se dégrader rapidement, sa stabilité physicochimique dépendant grandement de la température de conservation et du pH de la solution^{2,3}. À 25 °C, la stabilité maximale de la pénicilline G sodique injectable est obtenue lorsque le pH du diluant servant à sa reconstitution est ajusté à 6,8, quoique la dégradation est relativement stable pour des valeurs de pH entre 6,5 et 7,5⁴. La pénicilline G sodique injectable reconstituée avec de l'eau stérile et diluée dans le chlorure de sodium (NaCl) 0,9 % à raison de 12 mg/mL et de 48 mg/mL possède un pH initial entre 5,4 et 5,8, ce qui explique en grande partie son instabilité physicochimique⁴.

Pendant plusieurs années, une des préparations génériques de pénicilline G sodique injectable en vente au Canada, produite par la compagnie Teva Canada, était tamponnée avec du citrate de sodium et de l'acide citrique, préajoutés à même la fiole. Selon la monographie, chaque million d'unités (MU) de pénicilline contenait environ 28 mg de tampon citrate (composé surtout de citrate de sodium et d'un maximum de 0,92 mg d'acide citrique)⁵. Cet ajout avait pour effet de contrôler le pH afin de prolonger de façon substantielle la stabilité de l'antibiotique conservé au réfrigérateur ou à température ambiante après reconstitution^{5,6}. Ce produit n'est plus offert sur le marché, et les données de stabilité de la pénicilline non tamponnée sont décevantes⁴. De plus, les articles traitant de la stabilité de la pénicilline G sodique injectable ne précisent pas tous clairement si le produit étudié était commercialement tamponné (pour ajuster le pH). Un doute persiste donc à

Pour toute correspondance : Audrey Vachon, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, 2725, chemin Sainte-Foy, Québec (Québec) G1V 4G5, CANADA; Téléphone : 418 656-8711; Courriel : audrey.vachon@ssss.gouv.qc.ca

savoir si l'antibiotique est assez stable à température ambiante pour être administré en continu dans le cadre d'une antibiothérapie par voie intraveineuse à domicile^{2,7}.

Dans les années 1990, après l'arrêt de la commercialisation de la pénicilline prétaimponnée au Royaume-Uni, Alwood et Brown ont étudié l'effet de l'ajout d'un tampon citrate contenant 44,6 g/L de citrate de sodium et 0,4 g/L d'acide citrique sur la stabilité de l'antibiotique (définie comme étant la rétention d'au moins 90 % de la concentration initiale)^{3,4}. Leurs recherches ont permis de déterminer que la stabilité de la pénicilline (12 mg/mL) conservée à 5 °C était de 28 jours lorsqu'elle était reconstituée avec le tampon citrate (pH entre 6,5 et 7,5), puis diluée dans un mini-sac de 50 mL de NaCl 0,9 %. Le témoin, quant à lui, reconstitué avec de l'eau stérile conformément aux recommandations du fabricant, présentait une stabilité de seulement 48 heures dans les mêmes conditions⁴.

En 2014, en Australie, Mc Dougall et coll. ont évalué la stabilité de l'antibiotique reconstitué avec du citrate de sodium à 4 % et dilué dans du NaCl 0,9 % pour une concentration finale de 50 000 unités/mL et de 100 000 unités/mL. Ces préparations étaient conditionnées dans un dispositif élastomérique permettant une perfusion continue. Elles étaient ensuite entreposées au réfrigérateur pendant sept jours, puis à 31 °C ou à 37 °C pendant 24 heures⁸. Ils ont noté que la concentration de l'antibiotique n'avait aucun effet sur la stabilité au jour huit. Ils ont observé que la pénicilline tamponnée conservait toujours une moyenne de 102 % de la concentration initiale après sept jours au réfrigérateur et que si ces échantillons étaient par la suite maintenus 24 heures additionnelles à des températures de 31 °C ou 37 °C, cette moyenne diminuait à 98 % et 93 % respectivement. Le témoin reconstitué avec de l'eau stérile ne contenait plus que 84 % de la concentration initiale après sept jours au réfrigérateur et que 1 % de la concentration initiale (dégradation quasi totale) après avoir passé 24 heures supplémentaires à 37 °C⁸.

Le citrate de sodium injectable à 4 % est en vente au Canada et sert surtout à l'anticoagulation régionale des systèmes de circulation extracorporelle (tels que l'aphérèse, l'hémodifiltration et l'hémodialyse) ou encore au verrouillage des cathéters veineux en remplacement de l'héparine^{9,10}. En principe, il n'est pas destiné à une utilisation intraveineuse directe^{9,11}. Il exerce son effet anticoagulant en chélatant le calcium, un élément essentiel à la coagulation¹⁰. D'un point de vue physiologique, le citrate est métabolisé par le cycle de Krebs, principalement dans le foie, mais aussi dans les muscles et les reins. Chaque molécule de citrate métabolisée produit trois molécules de bicarbonate¹⁰. Les complications redoutées en cas de surdose sont surtout l'hypocalcémie et l'alcalose métabolique. Toutefois, ces effets indésirables ne se manifestent que lorsque les clairances du foie et du circuit extracorporel sont inférieures à la vitesse de perfusion^{10,12}. Après plusieurs traitements extracorporels, la charge de citrate retournant dans la circulation systémique du patient est d'environ 0,3 à 0,5 mmol/kg/h¹⁰. Par ailleurs, selon des études sur les animaux, on estime que la vitesse maximale de perfusion respectant la clairance hépatique du produit chez l'humain est de 1,2 mmol/kg/h⁸, soit 1440 mmol sur une période de 24 heures pour un patient de 50 kg. Dans l'étude de McDougall et coll., la quantité totale de citrate de sodium

administrée avec la dose maximale quotidienne de 24 MU de pénicilline (14,4 g de pénicilline) était de 5,6 mmol, soit bien en deçà des capacités métaboliques d'un patient. Ce résultat se veut donc rassurant du point de vue de l'innocuité⁸.

À l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval (IUCPQ-UL), la pénicilline G sodique est reconstituée avec de l'eau stérile, puis diluée dans du NaCl 0,9 % jusqu'à un volume final de 50 mL pour les doses de 1 à 4 MU (concentrations finales des seringues de 20 000 à 80 000 unités/mL). La stabilité physicochimique est estimée à 48 heures, selon une extrapolation des données obtenues en sac de PVC pour les concentrations de 20 000 à 80 000 unités/mL⁷. Pour les patients quittant l'hôpital et devant poursuivre leur traitement à domicile, un sac contenant toutes les doses de pénicilline G sodique requises pour 24 heures est installé sur une pompe à perfusion ambulatoire. Ce sac (PVC) est préparé en reconstituant les fioles avec de l'eau stérile et en diluant ensuite la dose quotidienne avec du dextrose 5 % jusqu'à une concentration fixe en pénicilline G sodique de 37 037 unités/mL. Cette modalité est contraignante, mais permet d'attribuer une date limite d'utilisation de neuf jours lorsque l'antibiotique est conservé au réfrigérateur, selon l'étude de Rayani et coll.¹³. Dans cette publication canadienne de 1985, les auteurs montrent que la pénicilline G sodique injectable de la compagnie Ayerst reconstituée avec de l'eau stérile pour injection, puis diluée avec du dextrose 5 % pour une concentration finale de 37 037 unités/mL, est toujours stable après 39 jours de congélation à -20 °C, suivis de 31 jours au réfrigérateur à 5 °C¹³. Or, il n'est pas possible de confirmer hors de tout doute que la compagnie Ayerst ajoutait commercialement un tampon à sa préparation de pénicilline G sodique injectable en 1985. On ne peut ainsi présumer que la préparation utilisée en perfusion continue, demeurant à température ambiante durant 24 heures, est stable d'un point de vue physicochimique durant toute la durée d'administration.

Méthode

C'est donc sur la monographie 2014 de la pénicilline G sodique injectable tamponnée de Teva Canada, qui n'est plus commercialisée, ainsi que sur les publications de Allwood et Brown et de McDougall et coll. que la présente étude s'appuie^{3,4,5,8}. Cette dernière a pour but de comparer la stabilité de la pénicilline G sodique reconstituée avec de l'eau stérile ou avec un tampon de citrate de sodium, lorsqu'elle est conditionnée en seringue aux concentrations de 40 000 et 120 000 unités/mL ou en sac de PVC (NaCl 0,9 %) aux concentrations de 32 000 et de 64 000 unités/mL. Toutes ces préparations sont conservées au réfrigérateur, puis à température ambiante pendant 24 heures additionnelles afin de simuler les conditions que subit une préparation utilisée en perfusion continue. Les concentrations de pénicilline G sodique injectable étudiées ont été sélectionnées afin de permettre l'administration de doses unitaires de 1 à 5 MU de pénicilline en seringues, ainsi que la perfusion d'une dose quotidienne de 8 à 24 MU en soluté de NaCl 0,9 % à l'aide d'une pompe ambulatoire. La concentration en citrate de sodium du diluant a été élaborée de façon à reproduire ce qui était autrefois vendu par Teva. À l'époque, une fiole de pénicilline G sodique injectable de 10 MU de

Teva contenait 280 mg de citrate de sodium (soit 28 mg par MU) pour un volume total de 20 mL après reconstitution avec 16,2 mL de diluant⁵. Pour obtenir le même résultat, nous avons fabriqué un diluant de citrate de sodium à 1,7 % pour permettre l'ajout de 280 mg de citrate de sodium à la fiole de pénicilline de 10 MU, tout en respectant le volume de diluant de 16,2 mL (concentration finale du tampon = 17,3 mg/mL ou 1,7 %).

Matériel

Les fioles commerciales de 10 MU de pénicilline G sodique injectable (Fresenius Kabi Canada, Toronto ON, lot 306180) ont été reconstituées de façon aseptique avec de l'eau stérile (Baxter Corporation, Mississauga ON, lot W0L08A0) ou avec du citrate de sodium à 1,7 % fabriqué à partir d'eau stérile (Baxter Corporation, Mississauga ON, lot W0L08A0) et de seringues de citrate de sodium à 4 % (MedXL, Pointe-Claire QC, lot 14381). Après une dilution ultérieure de la pénicilline G sodique injectable avec du NaCl 0,9 % (Baxter Corporation, lot W0J23MO et W1C28A0), les solutions ont été conditionnées en seringues de polypropylène de 50 mL (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes NJ) ou en sacs de PVC contenant 250 mL de NaCl 0,9 % (Baxter Corporation, lot W0L04C0).

Préparation du diluant de citrate de sodium

Les seringues commerciales de citrate de sodium à 4 % de MedXL contiennent 4 g de citrate de sodium pour 100 mL. En prélevant 7 mL de ces seringues, on obtient 280 mg de citrate de sodium. En ajoutant ensuite 9,2 mL d'eau, on obtient 280 mg de citrate de sodium pour un volume total de 16,2 mL, c'est-à-dire une reproduction fidèle de la concentration en citrate de la monographie 2014 de Teva, soit 280 mg de citrate/16,2 mL, ou 1,7 g/100 mL, et donc, 1,7 % de citrate de sodium⁵.

Préparation des seringues

Les fioles de 10 MU de pénicilline G sodique injectable ont été reconstituées selon les recommandations du fabricant avec 16,2 mL d'eau stérile ou avec le même volume de citrate de sodium à 1,7 % pour une concentration de 500 000 unités/mL. Des doses de 2 MU et de 6 MU diluées avec du NaCl 0,9 % pour un volume total de 50 mL (concentration de 40 000 unités/mL et de 120 000 unités/mL respectivement) ont été préparées aseptiquement en triplicata pour chaque diluant. Des aliquotes de chacune des 12 seringues ont été prélevées et analysées aux temps préspecifiés suivants : immédiatement après la préparation (T_0), après 24 heures d'entreposage à température ambiante ($T_0 + 24$ h) et après réfrigération durant 48, 120, 216, 336 et 720 heures à 6 °C.

Préparation des sacs de PVC de NaCl 0,9 %

Les fioles de 10 MU de pénicilline G sodique injectable ont été reconstituées tel que mentionné précédemment. Les sacs de 8 MU ont été préparés en triplicata de façon aseptique pour chaque diluant étudié en retirant 16 mL d'un sac de 250 mL de NaCl 0,9 % avant d'y injecter 16 mL de pénicilline G sodique injectable à 500 000 unités/mL (concentration finale : 32 000 unités/mL). Les sacs de 16 MU ont aussi été préparés en trois exemplaires pour chaque diluant en retirant 32 mL d'un sac de 250 mL de NaCl 0,9 % avant d'y injecter 32 mL de pénicilline G sodique injectable

(concentration finale : 64 000 unités/mL). Des analyses ont été planifiées sur des aliquotes prélevées des 12 sacs de PVC aux temps prédéterminés suivants : immédiatement après la préparation (T_0), après 24 heures d'entreposage à température ambiante ($T_0 + 24$ h) et après réfrigération durant 48, 120, 216, 336 et 720 heures à 6 °C. Pour simuler l'utilisation de ces sacs dans un contexte d'antibiothérapie par voie intraveineuse à domicile, des analyses supplémentaires ont été prévues pour des échantillons prélevés après 48 et 216 heures de réfrigération et maintenus à température ambiante durant 24 heures additionnelles.

La mesure de la concentration en pénicilline G sodique de chaque série d'analyse aux intervalles préspecifiés s'est poursuivie tant et aussi longtemps qu'au moins 90 % de la concentration initiale était mesurée et que, par conséquent, le produit était encore considéré comme chimiquement stable selon la United States Pharmacopeia (USP)¹⁴.

Conditions analytiques

Selon une méthode de Moine et coll. légèrement modifiée, la concentration de pénicilline G sodique a été déterminée par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) avec le système Prominence de Shimadzu (Columbia MD) (composé d'un échantillonneur automatique SIL-20AC maintenu à 6 °C, d'une pompe LC-20AD et d'un détecteur UV-visible SPD-20A)¹⁵. La séparation chromatographique de la pénicilline G sodique a été effectuée en isocratique, à 30 °C et à raison de 1 mL/min, à l'aide d'une colonne Ultrasphere ODS 5 μ , 250 X 4,6 mm (Canadian Life Technologies, Burlington ON) et d'une précolonne μ -Bondapack C18 (Waters, Mississauga ON). La phase mobile était constituée d'un tampon phosphate de 10 mM à pH 8,0 et d'acétonitrile (dans une proportion 80:20) auquel 0,1 % de triéthylamine a été ajouté. La détection a eu lieu à 240 nm (le pic de pénicilline G sodique éluant à 6,3 min).

Un échantillon de chaque préparation de pénicilline G sodique, en triplicata, a été prélevé, le pH a été mesuré, et l'échantillon a été dilué par un facteur de 1:100 (pour les concentrations de 32 000, 40 000 et 64 000 unités/mL) et de 1:200 (pour la concentration de 120 000 unités/mL) immédiatement avant l'analyse chromatographique, pour chacun des temps susmentionnés. Un échantillon supplémentaire a aussi été prélevé et maintenu à température ambiante pendant 24 heures additionnelles au temps 0, pour les conditionnements en seringue (eau ou citrate), et aux temps 0, 48 et 216 heures pour les conditionnements en sac (eau ou citrate) avant d'être dilué pour analyse. Cinquante microlitres ont été injectés dans l'appareil. Les aires sous la courbe du pic de pénicilline G sodique mesurées pour chacune des préparations aux différents temps ont été comparées à leur temps 0 respectif afin de déterminer les pourcentages encore présents.

Une courbe standard (0-40 μ g) de pénicilline G sodique (Toronto Research Chemicals (TRC), North York ON) a été préparée pour évaluer la linéarité de la méthode dans l'intervalle de concentrations attendues pour les dosages à venir. Un coefficient de détermination R^2 de 0,998 a été calculé pour la zone quantifiable. La correspondance entre la quantité injectée et le nombre d'unités a ensuite été calculée par une courbe faite avec des dilutions

subséquentes d'une fiole commerciale de 10 MU de pénicilline G sodique injectable préparée selon les recommandations du fabricant.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide d'un modèle linéaire mixte avec le logiciel SAS version 9,4 (SAS Institute, Cary, NC). Toutes les données présentées sont des moyennes des triplicatas ou de pourcentages $\pm$ écarts-types. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Résultats

Comme on peut le voir dans le tableau I, peu importe la concentration et le type de conditionnement, la pénicilline G sodique injectable reconstituée avec de l'eau stérile conserve plus de 90 % de sa concentration initiale jusqu'à 5 jours au réfrigérateur. Et lorsqu'elle est diluée avec du citrate à 1,7 %, environ 90 % de la concentration initiale est encore présente après 9 jours au réfrigérateur. En ce qui concerne plus particulièrement la seringue de pénicilline G reconstituée avec le citrate et concentrée à 120 000 unités/mL, la concentration résiduelle de 89,87 % trouvée au jour 9 a été considérée comme cliniquement acceptable, puisque cette valeur n'est que très légèrement inférieure au seuil de 90 % établi par l'USP.

Comme nous nous y attendions, le transfert de l'antibiotique du réfrigérateur à la température ambiante a eu un effet négatif significatif sur la stabilité du produit lorsqu'il est reconstitué avec de l'eau stérile comme le recommande le fabricant. Le sac de PVC de pénicilline G sodique injectable fraîchement préparé puis installé immédiatement sur la pompe à perfusion ambulatoire lors du début de l'antibiothérapie intraveineuse à domicile présente encore 90 % de la concentration initiale après 24 heures à température ambiante, peu importe la concentration du produit. Toutefois, bien que le sac de pénicilline G sodique injectable reconstituée avec de l'eau conserve encore plus de 99 % de la concentration initiale après 48 heures d'entreposage au réfrigérateur, cette valeur diminue autour de 80 % après 24 heures supplémentaires à la température ambiante, ce qui est nettement sous le seuil de 90 %. La reconstitution de la pénicilline G sodique injectable avec le citrate de sodium à 1,7 % élimine ce problème, car les pourcentages de la concentration initiale présents après 9 jours de conservation au réfrigérateur, puis 24 heures à température ambiante sont de 92,60 % et de 99,56 % pour les concentrations de 32 000 et de 64 000 unités/mL, respectivement.

Le pH du citrate de sodium à 1,7 % servant à reconstituer la pénicilline G sodique injectable est de 6,96, une valeur

Tableau I. Concentration de pénicilline G sodique injectable présente en solution, selon divers conditionnements et conditions/temps d'entreposage

Format et dilution	Concentration initiale mesurée ^a (kilo unités/mL)	Pourcentage de la concentration initiale restante (%) ^a							
		Conservation à 6 °C	0	48 h (2 jours)	48 h (2 jours)	120 h (5 jours)	216 h (9 jours)	216 h (9 jours)	336 h (14 jours)
		Puis transfert à température ambiante	+ 24 h (1 jour)		+ 24 h (1 jour)			+ 24 h (1 jour)	720 h (30 jours)
Seringue-eau 40 000 U/mL	43,02 $\pm$ 3,80		89,83 $\pm$ 0,12 ^b	100,07 $\pm$ 1,21		97,04 $\pm$ 1,66	76,86 $\pm$ 3,91 ^b		ANE ^c
Seringue-eau 120 000 U/mL	123,09 $\pm$ 5,91		91,59 $\pm$ 0,52 ^b	99,44 $\pm$ 0,27		97,36 $\pm$ 0,52	74,41 $\pm$ 1,83 ^b		ANE ^c
Seringue-citrate 40 000 U/mL	43,59 $\pm$ 6,22		99,23 $\pm$ 0,22	99,73 $\pm$ 0,53		AND ^d	90,76 $\pm$ 0,12 ^b		92,52 $\pm$ 0,52 ^b 81,76 $\pm$ 0,55 ^b
Seringue-citrate 120 000 U/mL	129,11 $\pm$ 6,23		96,67 $\pm$ 5,16	98,65 $\pm$ 5,24		AND ^d	89,87 $\pm$ 8,18 ^b		89,43 $\pm$ 4,41 ^b 72,74 $\pm$ 4,38 ^b
Sac de PVC-eau 32 000 U/mL	29,35 $\pm$ 0,34		89,12 $\pm$ 0,45 ^b	99,45 $\pm$ 0,13	80,30 $\pm$ 0,76 ^b	97,02 $\pm$ 0,02	74,65 $\pm$ 1,20 ^b	ANE ^c	ANE ^c ANE ^c
Sac de PVC-eau 64 000 U/mL	57,41 $\pm$ 0,69		90,36 $\pm$ 0,83 ^b	100,08 $\pm$ 0,21	79,97 $\pm$ 0,22 ^b	95,93 $\pm$ 0,78	70,63 $\pm$ 1,02 ^b	ANE ^c	ANE ^c ANE ^c
Sac de PVC-citrate 32 000 U/mL	29,27 $\pm$ 0,27		101,34 $\pm$ 0,66	102,54 $\pm$ 0,50	104,11 $\pm$ 0,31	AND ^d	92,76 $\pm$ 0,80 ^b	92,60 $\pm$ 1,50 ^b	95,38 $\pm$ 0,14 ^b 83,15 $\pm$ 0,65 ^b
Sac de PVC-citrate 64 000 U/mL	57,22 $\pm$ 0,25		100,84 $\pm$ 0,36	103,60 $\pm$ 0,74	104,67 $\pm$ 0,67	AND ^d	92,80 $\pm$ 0,20 ^b	99,56 $\pm$ 5,52 ^b	97,89 $\pm$ 4,95 ^b 77,35 $\pm$ 0,49 ^b

Abréviations : AND : analyse non disponible; ANE : analyse non effectuée; h : heures; S.O. : sans objet ; U : unités; PVC : polychlorure de vinyle

^a Les résultats sont présentés sous forme de moyenne $\pm$ écart-type

^b valeur de $p < 0,0001$ (modèle linéaire mixte) comparé à la préparation initiale (au temps 0)

^c Analyse non effectuée, car la concentration résiduelle au temps de conservation précédent (moyenne de données en triplicata) était déjà inférieure à 90 % de la concentration initiale

^d Résultats non disponibles en raison d'un problème avec l'analyse chromatographique des échantillons reconstitués avec le citrate et conservés 120 heures au réfrigérateur

considérée optimale pour favoriser la stabilité physicochimique de l'antibiotique⁴. La figure 1 illustre l'évolution du pH en fonction du temps d'entreposage à 6 °C pour les préparations de pénicilline G sodique injectable reconstituées avec de l'eau et du citrate. Lorsque le citrate est utilisé, le pH initial de la solution est plus élevé et se rapproche davantage de la valeur de 6,8, ce qui favorise la stabilité de la molécule de pénicilline G sodique⁴. De plus, le pH diminue plus rapidement en fonction du temps d'entreposage au réfrigérateur lorsque la préparation n'est pas tamponnée.

Discussion

L'utilisation du citrate de sodium à 1,7 % pour reconstituer la pénicilline G sodique injectable confère un avantage certain pour la stabilité du produit. Comme nous avons pu l'observer, le pH de la solution antibiotique diminue à mesure que se dégrade la pénicilline G sodique. Cette diminution est beaucoup plus lente lorsque la pénicilline G sodique injectable est reconstituée avec le citrate, ce qui se traduit par une meilleure stabilité de l'antibiotique.

Concrètement, le fait de reconstituer la pénicilline G sodique injectable avec le citrate de sodium à 1,7 % permet la préparation aseptique de plusieurs doses, en lots, pour couvrir jusqu'à neuf jours de traitement pour les usagers hospitalisés pour qui il est possible de conserver le produit réfrigéré jusqu'à l'administration. Les doses d'antibiotique

reconstituées avec de l'eau stérile étaient quant à elles stables durant 5 jours au réfrigérateur, ce qui semble concorder avec les données de Mc Dougall et coll.⁸.

Le tampon de citrate de sodium à 1,7 % s'avère un avantage indéniable pour la clientèle ambulatoire. À la lumière des résultats obtenus, la reconstitution de la pénicilline G sodique avec de l'eau stérile et la dilution subséquente avec le NaCl 0,9 % (tel que recommandé par le fabricant) pour des doses d'antibiotiques destinées à être administrées par une pompe ambulatoire, permet une utilisation sûre du produit pendant au plus 24 heures à température ambiante. Il aurait été intéressant de mesurer la concentration résiduelle lorsque la pénicilline reconstituée avec de l'eau et conditionnée en sac est conservée 24 heures au réfrigérateur, puis 24 heures à température ambiante pour valider si cette courte stabilité pourrait être légèrement allongée. Quoi qu'il en soit, il aurait fallu préparer aseptiquement deux sacs (PVC) d'antibiotique tous les deux jours, le premier devant être installé sur la pompe le jour même et le second servant à la perfusion du lendemain. Ultimement, cet horaire de préparation n'aurait pas été plus compatible avec les services ambulatoires en place pour les usagers qui habitent en région plus éloignée ou qui n'ont pas de pharmacie habilitée à préparer des produits injectables stériles à proximité, ce qui représente un fardeau clinique non négligeable. Heureusement, l'utilisation du citrate de

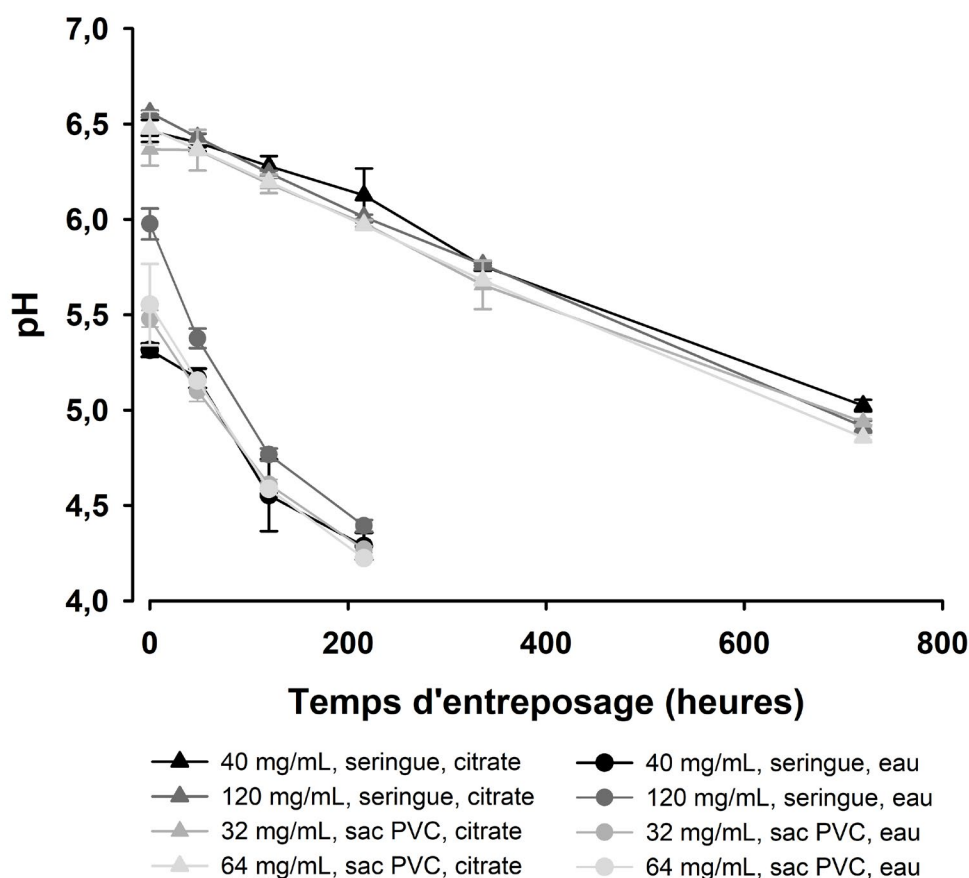


Figure 1. Évolution du pH de la solution de pénicilline G sodique injectable en fonction du temps d'entreposage à 6 °C

Abréviation : PVC : polychlorure de vinyle

sodium pourrait offrir maintenant une avenue thérapeutique sûre pour la clientèle ambulatoire sous perfusion continue de pénicilline G sodique. Les résultats obtenus semblent indiquer qu'il serait possible de préparer plusieurs sacs à la fois, puisque la stabilité du produit est de neuf jours au réfrigérateur, puis de 24 heures à température ambiante.

Limites

Lorsque les échantillons testés par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) présentaient des concentrations résiduelles de pénicilline G sodique nettement en deçà du seuil minimal de 90 % de la concentration initiale, comme l'exige l'USP, nous avons considéré qu'il n'était plus nécessaire de poursuivre l'analyse pour les temps ultérieurs. En effet, il semble raisonnable de postuler que les concentrations résiduelles ultérieures auraient été encore plus faibles et forcément, encore plus loin du seuil minimal de 90 % de la concentration initiale. Ainsi, une telle préparation de pénicilline G sodique injectable ne pourrait, de toute façon, être utilisée chez un patient. Cette dégradation plus importante a été observée pour toutes les préparations de pénicilline G sodique diluées avec de l'eau stérile (en seringue ou en sac de PVC), après 9 jours de conservation à 6 °C. Puisque toutes les données présentées sont des moyennes en triple exemplaire, la possibilité d'une erreur de mesures est considérablement diminuée. De plus, les préparations reconstituées avec l'eau stérile (en seringue et en sac de PVC) comportent des patrons similaires de dégradation en fonction du temps, renforçant ainsi la validité des mesures. De tels modèles de dégradation, lorsque la pénicilline est reconstituée avec de l'eau stérile, ont d'ailleurs été observés aussi dans les études de Allwood et Brown⁴ et de McDougall et coll.⁸. Enfin, les analyses ont été effectuées en deux volets (deux préparations par période), ce qui écarte davantage la possibilité d'une erreur de mesure sur un temps spécifique.

Les chromatogrammes obtenus pour les échantillons reconstitués avec le citrate et conservés 120 heures au réfrigérateur présentaient tous des aires sous la courbe plus élevées que celles du T₀ (voir le tableau I). Ce problème résulte d'une contamination de la précolonne du système HPLC et a été corrigé complètement par le remplacement de la pièce en question. Malheureusement, ce problème technique n'a été détecté qu'au moment de la compilation des données, soit une fois l'analyse des échantillons de cette série terminée. Or, dans cette étude linéaire de stabilité en fonction du temps, les analyses étaient effectuées sur des

aliquotes prélevées à partir des sacs de PVC ou des seringues à des temps prédéterminés. Il s'avérait donc difficile de récupérer les données des préparations conservées 120 heures. Ces données manquantes n'affectent toutefois aucunement la conclusion de l'étude puisque 90 % de la concentration initiale est encore présente après 9 jours de conservation au réfrigérateur lorsque la pénicilline est reconstituée avec le citrate de sodium à 1,7 %.

Conclusion

En somme, cette étude propose une solution avantageuse, soit le citrate de sodium à 1,7 %, pour reconstituer la fiole de pénicilline G sodique injectable, comparativement à l'eau stérile. Lorsque l'antibiotique est dilué dans du NaCl 0,9 %, préparé en seringue à une concentration de 40 000 ou de 120 000 unités/mL et conservé au réfrigérateur, le citrate de sodium confère neuf jours de stabilité. Lorsque la pénicilline G sodique injectable est destinée à l'antibiothérapie par voie intraveineuse à domicile, qu'elle est préparée en sac de PVC contenant du NaCl 0,9 % aux concentrations de 32 000 ou 64 000 unités/mL et conservée au réfrigérateur avant d'être installée sur une pompe ambulatoire à perfusion continue, le citrate de sodium procure une stabilité de 10 jours (9 jours + 24 h). Une des auteurs a d'ailleurs fait une demande à la RAMQ à l'automne 2022 pour inscrire le citrate de sodium à 4 % sur la liste des ingrédients des préparations magistrales afin que son utilisation soit remboursée en milieu ambulatoire.

Financement

Ce projet a été entièrement financé par le Fonds Pharmacie de la Fondation IUCPQ-UL.

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier mesdames Marie-Pierre Bergeron et Méлина Paré-Lacroix, assistantes techniques en pharmacie, pour leur collaboration au projet. Une autorisation écrite a été obtenue des personnes nommées.

Références

1. Sanford Guide [application mobile]. Dallas (TX) : Antimicrobial therapy. 2021. endocarditis, streptococcal; (révisé le 19 mai 2021 ; consulté le 14 juin 2021).
2. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. 18^e éd. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists Publications; 2015. 1266 pages.
3. Allwood MC, Brown PW. The stability of benzylpenicillin injections. *Pharm J* 1991;247:R12.
4. Allwood MC, Brown PW. The effect of buffering on the stability of reconstituted benzylpenicillin injection. *Int J Pharm Pract* 1992;1:242-4.
5. Teva Canada. Monographie de produit : Pénicilline G sodique pour injection (25 février 2014). [en ligne] https://www.tevacanada.com/globalassets/canada-scs/product-monographs/penicillin-g-sodium-for-injection-1-million-iu-5-million-iu-and-10-million-iu-pm-feb25_2014-wis-eng.pdf (site visité le 16 novembre 2021).
6. Hossain MA, Friciu M, Aubin S, Leclair G. Stability of penicillin G sodium diluted with 0,9% sodium chloride injection of 5% dextrose injection and stored in polyvinyl chloride bag containers and elastomeric pump containers. *Am J Health-Syst Pharm* 2014;71:669-73.
7. Bing CD, Nowobilski-Vasilios A. Extended stability for parenteral drugs. 6^e éd. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists Publications; 2017. 340 pages.
8. McDougall DAJ, McWhinney BC. Stability of buffered benzylpenicillin solutions for outpatient parenteral antimicrobial therapy. *J Pharm Pract Res* 2014;44:26-8.
9. Gouvernement du Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques (10 mars 2022). [en ligne] <http://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp> (site visité le 21 juin 2022).
10. Monchi M. Citrate pathophysiology and metabolism. *Transfus Apher Sci* 2017;56:28-30.
11. MedXL. Directives d'utilisation : CitraFlow 4 %. [en ligne] https://www.medxl.com/cms_files/product_pdfs/CitraFlow4_IFU.pdf (site visité le 29 décembre 2022).
12. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, Strobl W, Gendo A, Madl C et coll. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31:2450-5.
13. Rayani S, Jamali F. The stability of penicillin G sodium in 5 % dextrose in water minibags after freezing. *Can J Hosp Pharm* 1985;38 :162-4.
14. Allen LV Jr. Basics of compounding: potency and stability testing. *Int J Pharm Compd* 2013; 17:220-4.
15. Moine P, Mueller SW, Schoen JA, Rothchild KB, Fish DN. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of a weight-based dosing regimen of cefoxitin for perioperative surgical prophylaxis in obese and morbidly obese patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60:5885-93.

Abstract

Objective: To compare the stability of penicillin G sodium reconstituted with sterile water or a sodium citrate-buffered solution.

Method: Vials of penicillin were reconstituted with sterile water or 1.7% sodium citrate, packaged in syringes or polyvinyl chloride (PVC) bags containing 0.9% NaCl, and stored in the refrigerator and at room temperature. High-performance liquid chromatography was used to measure the concentration of residual penicillin as a function of time.

Results: Compared to reconstitution with sterile water, adding citrate buffer enables syringe and PVC bag preparations to retain more than 90% of their initial penicillin concentration for up to 9 days instead of 5 when refrigeration is maintained. When PVC bags are left at room temperature for 24 hours after 48 hours of storage at 6°C, the residual concentration decreases to 80% for penicillin reconstituted with water. However, when sodium citrate is used, even after 9 days of storage at 6°C followed by 24 hours at room temperature, the residual concentration remains above 90%.

Conclusion: The use of sodium citrate to reconstitute penicillin G sodium substantially prolongs its stability, whether the penicillin is packaged in a syringe or bag or stored in the refrigerator or at room temperature.

Keywords: Drug preparation, drug stability, penicillin G sodium

Optimisation des indicateurs de performance des cinq axes de l'exercice de la pharmacie par rapport au coût par parcours de soins et de services à l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval

Maxence Beauchesne^{*1-3}, Pharm.D., Catherine Bédard^{*1,2,4}, Pharm.D., Justine Drouin^{*1,2,5}, Pharm.D. et Rosalie Morin^{*1,2,6}, Pharm.D., Julie Racicot^{7,9}, B.Pharm., M.Sc., Isabelle Taillon^{8,10}, B.Pharm., M.Sc., FOPQ

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

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

³Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec, Centre hospitalier affilié universitaire régional, Trois-Rivières (Québec) Canada;

⁴Pharmacienne, Centre intégré de santé et de services sociaux de Lanaudière, Hôpital Pierre-Le Gardeur, Terrebonne (Québec) Canada;

⁵Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale (Québec) Canada;

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

⁷Pharmacienne chef, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁸Pharmacienne chef adjointe, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, Québec (Québec) Canada;

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

¹⁰Professeure agrégée de clinique, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada

**Maxence Beauchesne, Catherine Bédard, Justine Drouin et Rosalie Morin ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article*

Reçu le 9 octobre 2022; Accepté après révision le 31 janvier 2023

Résumé

Objectif : Développer et optimiser la documentation d'indicateurs de performance des cinq axes de l'exercice de la pharmacie reposant sur les travaux de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec et sur les demandes du ministère de la Santé et des Services sociaux par rapport au coût par parcours de soins et de services.

Description de la problématique : Le Département de pharmacie de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval désire s'approprier des indicateurs et optimiser leur collecte, en plus de les lier aux cinq secteurs du domaine de la pharmacie du ministère.

Résolution de la problématique : Une liste d'indicateurs a été dressée selon les travaux antérieurs de l'Association, les demandes du ministère, une revue de littérature et les besoins de l'Institut. Ils ont été collectés à l'aide des outils informatiques de l'Institut et selon les résultats d'un sondage fait auprès des pharmaciens.

Conclusion : Ce projet a permis de définir 23 indicateurs de performance. En outre, la méthode de collecte développée a permis d'automatiser la compilation de 15 d'entre eux. Pour deux composantes d'indicateurs, le pharmacien ajustera les heures réelles travaillées à partir de celles proposées issues d'une collecte semestrielle. Seulement six indicateurs cliniques seront comptabilisés quotidiennement par le pharmacien dans GesphaRx.

Mots clés : Axe, coût par parcours de soins et de services, exercice de la pharmacie, indicateurs de performance

Introduction

Depuis 2016, l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.) travaille à mettre au point des indicateurs de performance représentatifs des cinq axes de l'exercice de la pharmacie, soit les soins pharmaceutiques, les services pharmaceutiques, l'enseignement, la recherche ainsi que la gestion et les affaires professionnelles. Ce projet intitulé « Mesure de la performance et de l'impact des pharmaciens

et des départements de pharmacie des établissements de santé » comporte trois grands objectifs :

1. améliorer la capacité de mesurer et de comparer la performance des départements de pharmacie des établissements de santé avec des indicateurs pertinents ;
2. améliorer la capacité de démontrer la valeur des pharmaciens dans la trajectoire de soins et de services des patients ;

Pour toute correspondance : Julie Racicot, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec–Université Laval, 2725, chemin Sainte-Foy, Québec (Québec) G1V 4G5, Canada; Téléphone : 418 656-4590; Courriel : julie.racicot@sss.gouv.qc.ca

3. améliorer la capacité de rendre compte de la performance et des résultats atteints.

Après une phase préliminaire ayant permis de recenser plus de 150 indicateurs, 16 ont été retenus et ont été déployés en priorité dans le cadre d'un large projet pilote provincial (phase d'expérimentation). Parmi ces 16 indicateurs, 8 sont directement liés aux activités du pharmacien, à savoir : distribution des heures travaillées par les pharmaciens par axe de l'exercice professionnel, distribution des heures travaillées en soins pharmaceutiques par secteur de soins, heures travaillées en soins pharmaceutiques par volume de clientèle, enseignements individuels offerts par les pharmaciens par volume de clientèle, bilan comparatif des médicaments à l'admission et en hémato-oncologie effectué ou vérifié par les pharmaciens par volume de clientèle, distribution des problèmes pharmacothérapeutiques résolus par les pharmaciens par axe (soins et services), problèmes pharmacothérapeutiques résolus par les pharmaciens en soins par volume de clientèle et activités de soins par jour travaillé par les pharmaciens en soins¹. À la suite du projet pilote, l'A.P.E.S. a adopté deux grandes recommandations, dont l'une vise à mettre en place un projet de démonstration¹.

Par ailleurs, la gestion financière de la pharmacie en établissement de santé est encadrée par le *Manuel de gestion financière* (du ministère de la Santé et des Services sociaux [MSSS]). Le domaine de la pharmacie représente plus précisément le centre d'activité 6800. Les sous-centres d'activités sont : 6801 (centre de réadaptation), 6803 (usagers externes en centre hospitalier), 6804 (usagers hospitalisés), 6805 (usagers en centre d'hébergement) et 6806 (CLSC)².

La méthodologie de coûts du domaine pharmacie du MSSS demande la ventilation des coûts en cinq secteurs du domaine d'activité : axe soins pharmaceutiques-hémo-oncologie usagers externes, axe soins pharmaceutiques-autres services externes, axe soins pharmaceutiques-usagers hospitalisés ou en centre d'hébergement, axe soins pharmaceutiques-urgence et axe services pharmaceutiques³.

Chaque secteur comprend les salaires des différents acteurs du département de pharmacie (p. ex. : pharmaciens, assistants techniques en pharmacie) et les autres charges directes, ainsi que les médicaments servis, avec ou sans traçabilité. La notion de traçabilité s'applique lorsque l'on peut identifier le patient qui s'est vu servir le médicament par la pharmacie, soit par un envoi au nom du patient ou par la prise du médicament au cabinet automatisé. Cette ventilation, demandée par le MSSS, est un autre élément qui a été considéré tout au long de la préparation du présent projet.

Ce projet s'aligne donc avec les travaux du ministère sur le coût par parcours de soins et de services (CPSS) et sur le développement de nouveaux modèles de financement axés sur le patient. Ce coût permet d'obtenir un système de tarification plus précis et sert d'outil d'analyse des zones d'inefficience en établissement. Il est alors nécessaire d'avoir accès à des informations cliniques et financières fiables et facilement accessibles⁴. Ce projet a pour but de faciliter l'accès à ces informations et ainsi de contribuer à la mise en place du CPSS et éventuellement d'un financement axé sur le patient.

Description de la problématique

Le Département de pharmacie de l'Institut a participé à la phase d'expérimentation du projet de l'A.P.E.S. en 2019. De plus, plusieurs indicateurs de performance des services pharmaceutiques sont déjà compilés périodiquement. Toutefois, peu sont liés aux activités de soins pharmaceutiques. Pour permettre la pérennité de cette compilation, il serait souhaitable d'automatiser le calcul de certains indicateurs relatifs aux activités de soins des pharmaciens d'établissement. En effet, les indicateurs propres aux soins pharmaceutiques sont plus difficiles à mesurer que ceux évaluant les services pharmaceutiques. Conformément à l'information se trouvant dans le rapport de l'A.P.E.S. sur la phase d'expérimentation des indicateurs, les données nécessaires proviennent de plusieurs systèmes d'information, dont bon nombre ne sont pas interfacés ni intégrés dans les différents centres intégrés de santé et services sociaux (CISSS) et centres intégrés universitaires de santé et de services sociaux (CIUSSS). Par ailleurs, certains indicateurs demandent une saisie manuelle de l'information par les pharmaciens. Par conséquent, on peut s'attendre à ce que la participation de tous, en tout temps, soit difficilement atteignable. Dans ses travaux, l'A.P.E.S. mentionne d'ailleurs un taux de participation quotidien global de 55 % pour l'ensemble des pharmaciens¹. L'information recueillie est donc moins représentative et moins fiable. Le présent projet tentera, entre autres, d'optimiser la méthode de collecte de ces indicateurs.

Dans l'optique où le CPSS s'implante dans les établissements, il est judicieux d'en tenir compte et de fusionner la collecte des indicateurs en cinq secteurs de la méthodologie de coûts du domaine de la pharmacie. Les indicateurs fourniront également de l'information fiable et facilement accessible pour le calcul et l'analyse du CPSS, de même qu'au suivi de la performance d'un éventuel financement axé sur le patient. Comme la collecte manuelle d'un grand nombre d'indicateurs risquerait de fournir des résultats non représentatifs de ce coût, en plus de minimiser l'apport réel des pharmaciens d'établissement dans les soins directs aux usagers, il est d'autant plus nécessaire de colliger des données fiables reflétant la réalité.

Ainsi, il est primordial d'automatiser au maximum la collecte d'indicateurs de performance afin d'éviter un tel biais. Pour les données dont il est impossible d'automatiser l'extraction, il est très important de mettre au point une méthode de collecte tenant compte des outils propres au milieu, ainsi que des préférences des pharmaciens, afin d'encourager une récolte d'information la plus juste possible et d'assurer la pérennité du projet.

Résolution de la problématique

Revue de littérature sur les indicateurs mesurables en pharmacie

Certains outils, comme les tableaux de bord, visent à compiler les activités de soins, mais sont peu répandus dans les départements de pharmacie au Québec⁵. Les nombreux systèmes d'information et l'absence d'une source d'information commune à tous les départements constituent des difficultés⁶. Plusieurs groupes ont revu la littérature afin

de dresser une liste d'indicateurs représentant différentes réalités de pratique, comme l'équipe de Beauchesne qui a créé une liste d'indicateurs spécifiques à l'unité de médecine interne⁷. De son côté, l'équipe du CISSS de l'Outaouais a continué de développer son modèle de collecte des indicateurs après la fin de sa participation au projet pilote de l'A.P.E.S.⁸. Notre projet de création d'une liste d'indicateurs et d'une méthode de collecte des données simple et efficace s'inspire entre autres de ces initiatives, ainsi que des travaux de l'A.P.E.S.

Établir la liste des indicateurs retenus en fonction du CPSS, du projet de l'A.P.E.S. et de la revue de littérature

L'établissement d'une liste d'indicateurs pour l'Institut a nécessité l'analyse des indicateurs utilisés dans le projet pilote de l'A.P.E.S. et dans certains autres centres hospitaliers. De plus, nous avons aussi accès à plusieurs autres données déjà compilées par le département de pharmacie de l'Institut. Conséquemment, nous avons établi davantage d'indicateurs que les 16 initialement colligés par l'A.P.E.S. dans le cadre de son projet-pilote. Le recours à la méthodologie du ministère pour le CPSS a également permis d'établir des indicateurs supplémentaires et de rattacher chaque indicateur au bon secteur d'activités. Par ailleurs, un des indicateurs de l'A.P.E.S. était « Problèmes pharmacothérapeutiques résolus par les pharmaciens en soins par volume de clientèle ». Cet indicateur général regroupe une grande variété d'activités effectuées par le pharmacien. L'A.P.E.S. note certains problèmes majeurs dans la collecte de cet indicateur auprès des pharmaciens, tels que le manque de clarté des définitions et les difficultés liées à la compilation¹. Nous avons donc modulé nos indicateurs d'activités afin de limiter le biais de confusion lors de la compilation, notamment en catégorisant les types d'activités effectuées par les pharmaciens. Ces indicateurs restent toutefois étroitement liés à ceux de l'A.P.E.S. qui comptent, entre autres, le nombre de demandes de consultation écrite ou verbale, d'interventions,

d'ordonnances faites de façon autonome, d'enseignement à l'usager, de liaisons pharmaceutiques, de bilans comparatifs des médicaments pour les usagers ambulatoires (ceux pour les usagers hospitalisés sont compilés automatiquement) et d'histoires médicamenteuses.

Enfin, puisque la codification des logiciels GesphaRx et NumeRx permet de produire des statistiques, nous avons créé des indicateurs exploitant ces technologies. On trouve donc, parmi nos indicateurs, le nombre de bilans comparatifs des médicaments pour les usagers hospitalisés, le nombre d'unités de médicaments servis avec traçabilité, le pourcentage des ordonnances qui respectent les délais attendus, le délai moyen de validation des ordonnances, le délai médian de fabrication et de vérification des préparations stériles, tous facilement accessibles grâce à ces logiciels. Ces indicateurs sont déjà compilés par le Département de pharmacie à chaque fin de période financière.

Déterminer les moyens d'obtenir les données

La participation volontaire des pharmaciens à la collecte de données en temps réel constitue un enjeu certain, comme l'a soulevé l'A.P.E.S. dans les différentes phases de ses travaux¹. Dans notre projet, plusieurs méthodes de collecte ont été explorées et combinées afin d'arriver à un déploiement du projet en deux phases. La figure 1 illustre la répartition de la méthode de collecte en deux phases.

Phase 1

Tout d'abord, comme nous l'avons mentionné précédemment, la mise à profit des technologies de l'information utilisées quotidiennement à la pharmacie est, selon nous, un élément clé dans la compilation quotidienne de la majorité des indicateurs de performance. Ainsi, la plupart des indicateurs relatifs aux médicaments et à leur distribution sont déjà compilés. Il ne restera donc qu'à faire des ajustements par rapport aux demandes liées au CPSS.

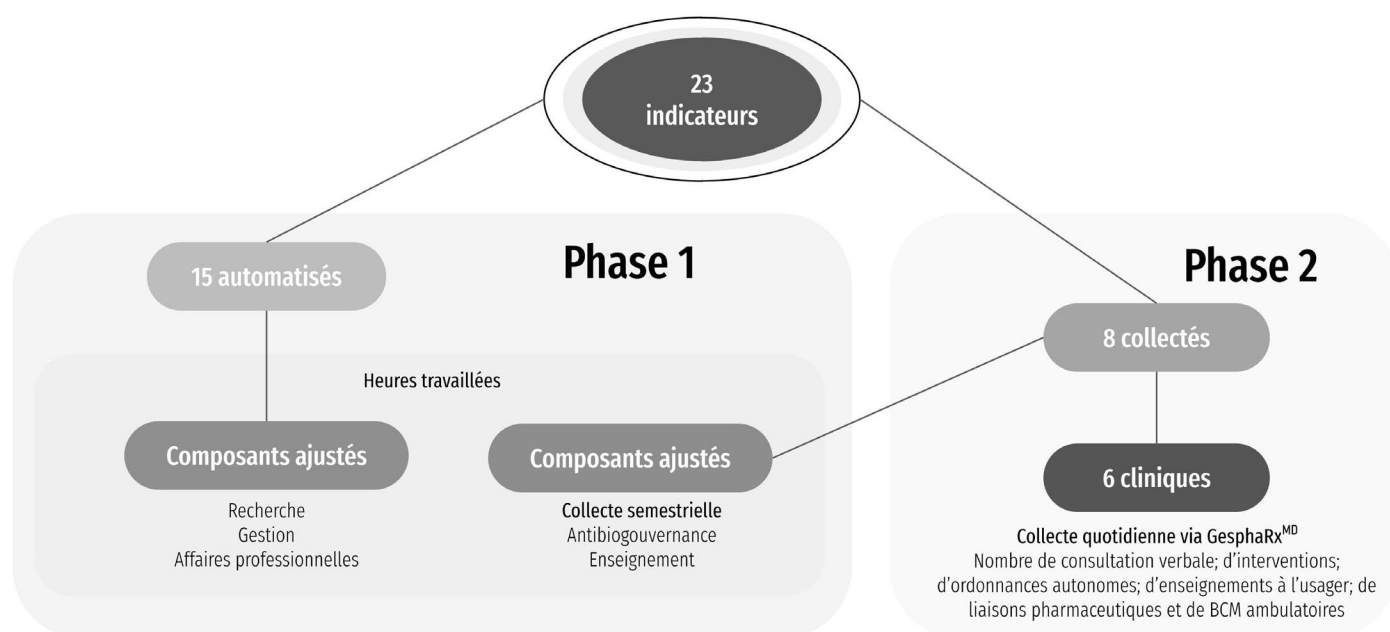


Figure 1. Résolution de la problématique

L'aide des services administratifs sera aussi sollicitée. En effet, la feuille de temps sera utilisée pour compiler le nombre d'heures allouées que les pharmaciens consacrent aux différentes tâches se rattachant aux cinq axes de l'exercice de la pharmacie (soins, services, enseignement, recherche ainsi que gestion et affaires professionnelles) et qui composent l'indicateur « Distribution des heures travaillées par les pharmaciens par axe de l'exercice professionnel ». Il sera donc facile de déterminer combien de temps a été consacré, par exemple, à la gestion et aux affaires professionnelles. Il est à noter que l'axe « soins pharmaceutiques » est ensuite divisé par secteur clinique. La feuille de temps contenant une tâche correspondant au secteur du pharmacien, il sera ainsi facile de connaître le temps consacré aux soins pharmaceutiques et à chaque secteur clinique. Cet outil permettra aussi de classer d'emblée les heures travaillées dans les secteurs d'activités correspondants pour répondre au CPSS.

Il nous semble intéressant d'isoler le temps que le pharmacien en clinique consacre à l'antibiogouvernance et à l'enseignement. À l'Institut, l'antibiogouvernance prospective est décentralisée et effectuée par les cliniciens de chaque secteur. Ainsi, le temps estimé dévolu à l'antibiogouvernance sera automatiquement ajouté à la feuille de temps du pharmacien clinicien ainsi que le temps d'enseignement s'il supervise un stagiaire ou un résident. La saisie automatique par l'agente administrative évitera les omissions de collecte par les pharmaciens. Toutefois, ces derniers devront modifier leur feuille de temps quotidiennement pour refléter le temps réel consacré à chaque activité (soins pharmaceutiques, antibiogouvernance et enseignement). Pour estimer le temps correspondant à ces activités, une collecte de données sur une période de deux à trois semaines permettra de quantifier le temps moyen passé par les cliniciens en antibiogouvernance et en enseignement. Cette collecte sera faite au moins deux fois par année pour refléter, notamment, le niveau d'occupation de l'hôpital dans le temps.

Les pharmaciens ont été sondés et préfèrent le sondage en ligne ou un outil papier à remplir chaque jour pendant la période de collecte. Quant aux heures consacrées à la recherche ainsi qu'à la gestion et aux affaires professionnelles, il incombera à chaque pharmacien concerné d'ajuster sa feuille de temps pour refléter les heures réelles travaillées (l'agente administrative ayant préalablement saisi ces heures sur la feuille de temps lorsqu'elles étaient inscrites à l'horaire du pharmacien). Ainsi, le déploiement de la phase 1 consiste en la collecte d'indicateurs entièrement automatisés, en plus de deux composants d'indicateur collectés par le pharmacien deux fois par année, soit les heures travaillées en antibiogouvernance et en enseignement.

Phase 2

Six indicateurs d'activités ont été retenus, mais ne peuvent être collectés automatiquement. Ces indicateurs sont : le nombre de réponses à des demandes de consultations verbales, d'interventions, d'ordonnances faites de façon autonome, d'enseignement à l'usager, de liaisons pharmaceutiques et de bilans comparatifs des médicaments chez les patients ambulatoires. Dans la perspective d'une documentation continue des activités des pharmaciens, une collecte quotidienne et continue est souhaitée, mais nécessite la mise au point d'outils informatiques plus

performants et faciles d'utilisation. D'ailleurs, le sondage aux pharmaciens a révélé que l'outil de prédilection pour collecter quotidiennement des indicateurs serait GesphaRx, logiciel que les pharmaciens emploient tous les jours en clinique.

À cette fin, l'équipe de développement du système d'information, CGSI@Solutions-TI, a été contactée pour évaluer les possibilités d'intégrer des outils de collecte directement dans l'interface du dossier patient GesphaRx. Le pharmacien pourrait alors être en mesure de compiler ses activités directement dans GesphaRx au fur et à mesure. La phase 2 du projet sera donc déployée selon l'avancement de ces travaux et comporte six indicateurs compilés tous les jours par les pharmaciens.

Définir les indicateurs cliniques compilés par les pharmaciens

Une définition claire, précise et concise est proposée pour chaque indicateur clinique que doit compiler le pharmacien afin d'en assurer l'uniformité et d'éviter ainsi les ambiguïtés. Elle devra être présentée aux pharmaciens du département à des fins de validation. Il ne faut pas oublier que 59 % des participants au projet pilote de l'A.P.E.S. ont noté que les difficultés liées aux définitions ou à la compilation des données constituaient un des principaux obstacles. Le tableau I présente les indicateurs compilés par les pharmaciens et leur définition ainsi que des exemples. Le tableau II, en annexe, contient l'ensemble des indicateurs retenus ainsi que leur mesure, la provenance des données, la tâche indiquée sur la feuille de temps, le cas échéant, et le secteur d'activité du domaine pharmacie associé.

Discussion

Notre projet comporte quelques limites. En effet, nos indicateurs n'ont pas tous été validés dans la littérature, et nous n'avons pas effectué de prétest pour savoir si l'automatisation de nos indicateurs était possible. Cette limite pourrait se traduire par la nécessité d'ajuster les indicateurs en cours d'expérimentation, soit lors de la deuxième phase du projet. Toutefois, nos indicateurs ont été créés après les travaux de l'A.P.E.S., qui en a expérimenté un grand nombre, et nous avons effectué une revue de littérature afin de sélectionner ceux qui représentent le mieux le travail du pharmacien en établissement de santé au Québec et qui sont les plus pertinents.

Il importe de mentionner que la plupart des indicateurs liés aux services pharmaceutiques sont déjà compilés périodiquement par le Département de pharmacie de l'Institut. Par ailleurs, les données compilées par le pharmacien proviennent seulement de 6 des 23 indicateurs. Les pharmaciens devront approuver les définitions proposées pour les indicateurs et se les approprier. La validité des données est directement liée au taux de participation et à la rigueur des pharmaciens qui les compilent. Nous avons aussi trouvé une limite commune avec le projet pilote de l'A.P.E.S., soit que les indicateurs ne tiennent pas compte de la qualité et de la pertinence des interventions du pharmacien ni de la complexité des problèmes résolus. Dans l'optique d'unifier la compilation et de simplifier la tâche des pharmaciens, cette limite est difficile à éviter.

Tableau I. Définitions des indicateurs et composants d'indicateurs compilés par les pharmaciens

Indicateurs		Définitions	Exemples
Distribution des heures travaillées par les pharmaciens par axe d'exercice professionnel	Composant : nombre heures d'enseignement ^a	Nombre d'heures d'enseignement aux étudiants en pharmacie et aux pharmaciens résidents	–Révision d'un cas ou d'une capsule d'enseignement –Supervision d'une activité d'instruction –Évaluation ou rétroaction
	Composant : nombre heures d'antibiogouvernance ^a	Nombre d'heures travaillées en soins consacrés à l'antibiogouvernance	–Toutes les interventions cliniques appliquées dans le but d'assurer un usage optimal des antibiotiques
Nombre de demandes de consultation verbales ^b		Nombre de questions ou de demandes de consultation verbales provenant d'un autre professionnel	–Question ou demande de consultation répondue soit verbalement, selon les notes d'évolution ou d'admission par le pharmacien
Nombre ordonnances faites de façon autonome ^b		Nombre d'ordonnances exécutées par le pharmacien de façon autonome (permises par la loi ou par l'entente de partenariat en pratique avancée)	–Ajout, substitution, retrait ou ajustement (dose, voie ou heure d'administration) d'une molécule –Prescription d'analyses de laboratoire ou d'examens ou prise des signes vitaux
Nombre d'interventions ^b		Nombre d'interventions en soins pharmaceutiques exécutées par le pharmacien (de façon autonome ou après suggestion au prescripteur)	Idem, mais peut être fait de façon autonome ou après une suggestion au prescripteur ; inclut aussi le suivi d'une intervention.
Enseignement à l'usager ^b		Nombre de rencontres en personne ou au téléphone d'un pharmacien avec un usager pour lui donner des informations ou des conseils.	–Conseil pharmacologique –Enseignement de mesures non pharmacologiques
Liaison pharmaceutique ^b		Nombre de fois que le pharmacien communique avec une ressource externe dans le but de fournir ou d'obtenir une information de façon verbale ou écrite.	Communication écrite ou verbale avec : –la pharmacie d'officine –le centre hospitalier –la clinique médicale
BCM de patients ambulatoires ^b		Nombre de BCM en clinique ambulatoire	–BCM effectué dans le cadre de soins pharmaceutiques en clinique de consultation externe

Abréviation : BCM : bilan comparatif des médicaments

^a Nombre d'heures estimé selon un sondage semestriel rempli par les pharmaciens cliniciens et pouvant être ajusté par le pharmacien directement sur la feuille de temps

^b L'information sera recueillie lors de la phase 2 directement dans le logiciel GesphaRx

Étant donné les enjeux associés à la compilation manuelle par le pharmacien, l'automatisation de la majorité des indicateurs représente une force de ce projet puisqu'elle limite les biais liés à l'oubli ou à la mauvaise interprétation des définitions. Dans le cadre de notre projet, nous avons demandé au fournisseur de logiciel de mettre au point un outil dans le dossier patient pour collecter les indicateurs. Le développement d'indicateurs de performance permet de montrer l'importance du rôle du pharmacien en établissement de santé et favorise donc le rayonnement de la profession. De plus, ces indicateurs fournissent un cadre de référence pour la mesure de la performance des départements de pharmacie, ce qui contribue à l'amélioration et à l'avancement de la pratique de la pharmacie en établissement. Ils représentent également une source considérable d'informations essentielles au développement du CPSS et donc d'un financement axé sur le patient.

Conclusion

Notre projet a permis au Département de pharmacie de l'Institut de se doter de 23 indicateurs de performance pour les cinq axes de l'exercice de la pharmacie. La méthode de collecte a permis d'automatiser entièrement la compilation

de 15 d'entre eux. Six indicateurs cliniques doivent toutefois être comptabilisés tous les jours par le pharmacien et seront collectés ultimement dans GesphaRx lors de la phase 2. Deux composants d'indicateurs seront compilés de façon semestrielle, soit les heures consacrées à l'enseignement et à l'antibiogouvernance. Ils feront partie des éléments que le pharmacien devra ajuster sur sa feuille de temps selon le nombre d'heures réelles travaillées.

Annexe

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

Financement

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

Conflit 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.

Références

1. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec. Mesure de la performance et de l'impact des pharmaciens et des départements de pharmacie des établissements de santé—Phases d'expérimentation des indicateurs (30 novembre 2020). [en ligne] https://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/autres-rapports/20201130_APES_indic-perfo_phases-exp.pdf (site visité le 2 juillet 2022).
2. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Manuel de gestion financière : Chapitre 04 – Centres d'activités. (1^{er} avril 2005). [en ligne] <https://g26.pub.msss.rtss.qc.ca/Formulaires/MGF/ConsMGF.aspx?enc=UAhbQI2/+ +4=> (site visité le 2 septembre 2022).
3. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Domaine de pharmacie—Méthodologie de coûts : base.
4. Direction des politiques de financement et de l'allocation des ressources. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Le financement axé sur les patients : coût par parcours de soins et services (25 octobre 2018). [en ligne] https://www.apesquebec.org/sites/default/files/evenements/2018/2018102526_colloque/20181025_colloque_present_financement.pdf (site visité le 24 août 2022).
5. Otis AS, Tremblay Z, Pépin MA, Atkinson S, Lebel D, Bussières JF. Utilisation des tableaux de bord en pharmacie hospitalière : une revue narrative. *Pharmactuel* 2022;55 :57-64.
6. Bussières JF, Roy-Lessard S, Atkinson S, Thibault M. Tarification à l'activité : mise à jour des outils financiers en pharmacie hospitalière. *Pharmactuel* 2016;49 :255-61.
7. Beauchesne MF, Bertrand CC, Noël A, Ostiguy-Viens A, Plourde A, Morissette C et coll.  laboration et évaluation d'indicateurs de la qualité des soins pharmaceutiques en médecine interne au CHUS. *Pharmactuel* 2013; 46 :184-91.
8. Roy S, Eap O, Camarra L, Desparois C. Documentation au quotidien des activités des pharmaciens du Centre intégré de santé et de services sociaux de l'Outaouais. *Pharmactuel* 2021;54 :56-60.

Abstract

Objective: To develop and optimize the documentation of performance indicators for the five areas of pharmacy practice based on work done by the Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec and on the requests from the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) regarding the cost per care and service trajectory.

Problem description: The Pharmacy Department of the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval wants to adopt indicators, optimize their collection, and link them to the MSSS's five areas of pharmacy activity.

Problem resolution: A list of indicators was drawn up based on previous work by the Association, the MSSS's requests, a literature review and the needs of the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval. They were collected using the computerized tools available at the Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec-Université Laval and on the basis of the results of a pharmacist survey.

Conclusion: Twenty-three performance indicators were defined in this project,. In addition, the collection method developed enabled us to automate the compilation of 15 of them. For two indicator components, the pharmacist will adjust the actual time worked based on the time derived from a semi-annual compilation. Only six clinical indicators will be recorded daily by the pharmacist in GesphaRx.

Keywords: Area, cost per care and service trajectory, performance indicators, pharmacy practice

Le rôle du pharmacien dans l'antibiogouvernance en contexte de soins ambulatoires

Marie-Ève Newberry^{1*}, Winnie Tran^{1*}, Sissy Jade Lee Yam Seng^{1*}, Mounia Louerguioui^{1*}, Jessica Doiron², Pharm.D., M.Sc., Jean-François Tessier², B.Pharm., M.Sc., Venessa Doyon-Kemp³, Pharm.D., M.Sc.

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

²Pharmacien(ne), Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal (Québec) Canada;

³Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Centre d'hébergement Émilie-Gamelin, Montréal (Québec) Canada

* Marie-Ève Newberry, Winnie Tran, Sissy Jade Lee Yam Seng et Mounia Louerguioui ont contribué de façon équivalente à la rédaction de cet article

Reçu le 15 août 2022; Accepté après révision le 20 décembre 2022

Résumé

Objectif : Explorer les impacts de diverses interventions d'antibiogouvernance effectuées par les pharmaciens en milieu ambulatoire, soit dans des cliniques médicales, des pharmacies communautaires, aux urgences et au congé de l'hôpital, puis évaluer leur faisabilité au sein du système de santé québécois.

Description de la problématique : Les programmes d'antibiogouvernance constituent un élément de pratique organisationnelle exigé par Agrément Canada dans les établissements de santé. Ils sont par contre moins nombreux en contexte de soins ambulatoires. Pourtant, la majorité des antibiotiques sont servis en externe et sont fréquemment pris même quand ils ne sont pas nécessaires ou de façon inappropriée, contribuant ainsi à l'augmentation du risque d'antibiorésistance.

Résolution de la problématique : Les pharmaciens ont un rôle primordial à jouer dans l'antibiogouvernance, notamment en s'assurant que le bon antibiotique est donné au bon patient à la bonne dose, à la bonne fréquence et pour la bonne durée de traitement. Plusieurs interventions d'antibiogouvernance en milieu ambulatoire dont l'efficacité a été établie peuvent être instaurées au Québec, telles que l'utilisation d'algorithmes de traitement adaptés aux résistances locales, la révision des cultures par le pharmacien, la rétroaction aux cliniciens sur leurs habitudes de prescription d'antibiotiques et l'éducation des patients. Combiner plus d'une intervention et former une équipe interdisciplinaire vouée à la tâche semble améliorer l'efficacité des activités d'antibiogouvernance.

Conclusion : Vu sa position clé dans le circuit des antibiotiques et son expertise en matière de médicaments, le pharmacien est un acteur incontournable dans la mise en place de mesures d'antibiogouvernance en contexte de soins ambulatoires pour prévenir l'antibiorésistance et les effets indésirables associés au mésusage des antibiotiques.

Mots clés : Antibiogouvernance, milieu ambulatoire, pharmaciens, pharmacies communautaires, résistance aux antibiotiques, urgences

Introduction

Quand on parle d'enjeux de santé mondiale, les changements climatiques et les zones de crise prolongée où sévissent insécurité et iniquité nous viennent indubitablement à l'esprit. Peu de gens songeront à la résistance aux antimicrobiens, qui figure nonobstant parmi les dix plus importantes menaces à la santé établies par l'Organisation mondiale de la Santé¹. En effet, on estime que les infections résistantes aux antibiotiques pourraient causer 10 millions de morts par année dans le monde d'ici 2050, soit plus que le nombre de cancers enregistrés aujourd'hui².

Description de la problématique

L'utilisation des antibiotiques n'est pas sans risques. En 2018, un Canadien hospitalisé sur 180 a contracté une infection causée par un micro-organisme résistant aux antibiotiques. Ces infections ont ainsi entraîné 14 000 morts³. De 2015 à 2019, au Canada, le taux de bactériémies à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) d'origine communautaire a augmenté de 125 %; un patient atteint sur cinq est décédé dans les 30 jours suivant le diagnostic⁴. La proportion d'infections à *Neisseria gonorrhoeae* multirésistante s'est également accrue de 44 %⁴. Les antibiotiques engendrent

Pour toute correspondance : Winnie Tran, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Est-de-l'Île-de-Montréal, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415, boulevard de l'Assomption, Montréal (Québec) H1T 2M4, CANADA; Téléphone : 514-252-3400; Courriel : tranwinnie@hotmail.com

une altération du microbiote intestinal qui peut tripler le risque d'infections à *Clostridioides difficile* (ICD) acquise en communauté⁵. De plus, un patient hospitalisé sur cinq recevant un antibiotique pendant au moins 24 heures subira un effet indésirable, le risque grimant de 3 % tous les 10 jours de traitement additionnels⁶.

Le facteur de risque modifiable le plus important pour le développement d'une résistance est la prescription inappropriée d'antibiotiques⁷. Selon une étude rétrospective canadienne incluant presque 39 millions d'ordonnances d'antibiotiques rédigées en externe entre 2000 et 2018, 50 % d'entre elles n'étaient pas nécessaires⁸. De plus, selon le Centers for Disease Control and Prevention (CDC), la moitié des prescriptions d'antibiotiques seraient inappropriées selon les lignes directrices locales quant à la dose, à la durée ou au choix de traitement⁹.

Plusieurs études ont révélé que des durées de traitement plus courtes sont aussi efficaces et plus sécuritaires que les durées conventionnelles, par exemple des traitements de 3 à 5 jours au lieu de 7 à 10 jours pour pneumonie acquise en communauté (PAC) et de 5 à 7 jours de préférence à 10 à 14 jours pour une pyélonéphrite¹⁰. Un essai à répartition aléatoire contrôlé, regroupant 380 enfants atteints de PAC non sévère, mené dans des cliniques médicales ou aux urgences aux États-Unis a constaté que les patients recevant un traitement antibiotique de cinq jours plutôt que dix avaient 69 % plus de chances d'avoir une issue clinique plus désirable sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 63–75)¹¹. Chez 171 de ces enfants, le nombre médian de gènes d'antibiorésistance par cellule était significativement inférieur pour un traitement de cinq jours comparativement à dix jours¹¹.

Dans une étude australienne, un patient sur huit se présentant aux urgences obtenait une ordonnance d'antibiotique ; celle-ci était inappropriée dans 32,7 % des cas, souvent en raison d'un régime à trop large spectre¹². Au congé d'hôpital, une étude américaine a détecté 457 problèmes sur 803 prescriptions de départ : 35,9 % concernaient la durée de traitement, 35,2 %, le médicament choisi et 20,1 %, la dose⁹. Dans une étude effectuée dans un centre de soins primaires américain, seulement 18 % des ordonnances d'antibiotiques étaient adéquates dans des proportions de 43,4 %, de 71,1 % et de 88,1 % pour l'agent prescrit, la durée et la dose, respectivement¹³. Un des facteurs de risque dans le choix d'un agent sous-optimal était la présence d'allergies aux antibiotiques au dossier¹³. Par exemple, la mention d'une allergie aux pénicillines au dossier d'un patient est associée à l'usage d'antibiotiques à spectre plus large ainsi qu'à un risque plus élevé d'effets indésirables, d'ICD, de résistance, d'issues cliniques plus défavorables et à une hausse des coûts en santé¹⁴. Selon une revue de littérature, d'autres facteurs contribuent à la prescription inadéquate d'antibiotiques, comme l'équilibre entre les risques et bénéfices de l'antibiothérapie qui peut être mal compris par le prescripteur et les attentes des patients qui veulent recevoir un antibiotique lors d'une consultation. Selon une étude, les médecins prescrivaient des antibiotiques dans 48 % des consultations pour une infection des voies respiratoires en pédiatrie lorsqu'ils percevaient une attente de la part des parents, comparativement à 10 % lorsqu'ils n'en percevaient pas (valeur de $p < 0,001$)¹⁵.

Depuis 1990, 78 % des compagnies pharmaceutiques majeures ont délaissé le développement de nouveaux antibiotiques, un secteur peu rentable étant donné que ces derniers ne sont administrés en traitement aigu que si les options de première ligne échouent¹⁶. Malgré les initiatives de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) pour faciliter le développement et la commercialisation de nouveaux antimicrobiens, les nouvelles molécules reprennent souvent les mécanismes d'action de médicaments existants et demeurent donc vulnérables aux mêmes barrières de résistance¹⁶. Les nouveaux antimicrobiens à venir risquent, par conséquent, d'être insuffisants à eux seuls pour nous sortir de cette situation.

Néanmoins, certaines statistiques sont plus encourageantes. Entre 2015 et 2019, la consommation canadienne d'antibiotiques est passée de 17,3 à 16,3 doses définies journalières (DDD) pour 1000 habitants-jour, une DDD étant la dose quotidienne usuelle d'un antibiotique pour son indication principale chez un adulte⁴. Entre 2014 et 2018, le taux de prescription d'antibiotiques au Canada a decru, passant de 42,2 à 35,5 % pour les otites et de 24,1 à 19,5 % pour les infections urinaires, tandis que les ICD ont diminué de 15 % de 2015 à 2018³. Cette baisse pourrait s'expliquer par l'instauration de plusieurs initiatives d'antibio-gouvernance, dont les guides d'usage optimal des antibiotiques de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) ou les guides d'antibiothérapie des différents centres hospitaliers.

Les programmes d'antibio-gouvernance constituent une pratique organisationnelle exigée par Agrément Canada dans les établissements de santé. L'antibio-gouvernance en contexte de soins hospitaliers est détaillée dans plusieurs guides cliniques, dont ceux du CDC, du Regroupement de pharmaciens experts en infectiologie (RPEI) de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec ainsi que de l'IDSA et de la Society for Healthcare Epidemiology of America^{7,17,18}. Cependant, les programmes d'antibio-gouvernance sont moins nombreux en contexte ambulatoire. Pourtant, en 2019, 92,7 % des DDD d'antimicrobiens au Canada ont été délivrées en pharmacie d'officine et 63,8 % des ordonnances ont été émises par des médecins de famille et omnipraticiens³.

Le rapport *The Core Elements of Outpatient Antibiotic Stewardship* du CDC établit quatre principes primordiaux pour le développement de programmes d'antibio-gouvernance en milieu ambulatoire : l'engagement, l'implantation de politiques et de procédures, la production de rapports de surveillance ainsi que l'éducation et l'expertise⁷. Il revient maintenant à déterminer comment le pharmacien, en se basant sur ces principes, peut participer à la mise en place d'interventions d'antibio-gouvernance en milieux de soins ambulatoires.

Résolution de la problématique

Dans les cliniques médicales

De prime abord, le pharmacien a un rôle primordial à jouer dans les cliniques médicales, plus particulièrement dans les groupes de médecine de famille (GMF), en raison de sa proximité avec le prescripteur et de l'accès aux données

cliniques des patients. Une étude de cohorte prospective aux États-Unis a évalué l'effet de la révision des cultures par le pharmacien au sein des services d'urgence, des centres de soins primaires et des cliniques externes. Après avoir révisé la prescription d'antibiotiques en fonction des résultats des cultures pour diverses indications, dont les infections urinaires et infections de la peau et des tissus mous, le pharmacien recommandait au prescripteur de modifier la durée, la dose ou l'agent si nécessaire. Sur 965 révisions, 194 ont nécessité l'intervention du pharmacien (20,1 %). Une diminution du taux d'échec au traitement (5,4 % *vs* 28,3 %, valeur de $p < 0,0001$) et de réadmission à 30 jours (0,7 % *vs* 10,9 %, valeur de $p = 0,0005$) a été observée lorsque les interventions des pharmaciens étaient approuvées, sans aucun effet sur la mortalité au bout de 30 jours (valeur de $p = 0,38$)¹⁹.

L'enseignement aux médecins et la rétroaction différée sur leurs prescriptions sont deux autres interventions réalisables. Une étude multicentrique a évalué l'effet de la création d'une équipe de gestion des antimicrobiens comprenant notamment des médecins, pharmaciens et infirmiers, sur la prescription de fluoroquinolones pour les infections urinaires dans des centres de soins primaires. Les interventions de l'équipe, dont l'éducation, la rétroaction aux prescripteurs et la comparaison entre pairs, ont entraîné une réduction des prescriptions de fluoroquinolones de 23,8 à 6,8 % (valeur de $p < 0,001$)²⁰. Ensuite, une méta-analyse s'est penchée sur l'effet des interventions du pharmacien en antibiogouvernance dans les milieux de soins de première ligne, y compris l'organisation de réunions entre cliniciens, la création d'ateliers éducatifs et de matériel pédagogique ainsi que l'instauration d'un processus d'audit et de rétroaction sur les prescriptions²¹. En six mois, ces interventions ont diminué le nombre d'antibiotiques prescrits (rapport de cotes [RC] : 0,86; IC 95 % : 0,78–0,95) et amélioré la proportion d'ordonnances respectant les lignes directrices locales (RC : 1,96; IC 95 % : 1,56–2,45)²¹.

Sur la même lancée, une étude pilote à répartition aléatoire a montré une augmentation des prescriptions d'antibiotiques conformes aux recommandations locales lorsqu'un pharmacien expliquait individuellement aux prescripteurs les lignes directrices actuelles, leur distribuait des tableaux des traitements recommandés et les encourageait à résister devant l'insistance des patients pour recevoir un antibiotique²². Par ailleurs, une étude canadienne prospective menée en clinique médicale a noté que la création d'une ordonnance non pharmacologique à remettre aux patients pour les infections virales des voies respiratoires pouvait faciliter la discussion sur l'usage approprié des antibiotiques. Cette ordonnance contenait des renseignements sur les mesures non pharmacologiques et l'utilisation adéquate des antibiotiques. Elle faisait également en sorte que les patients ne quittaient pas la consultation les mains vides, un détail important étant donné que leur satisfaction ne reposerait pas tant sur l'obtention d'une ordonnance d'antibiotique que sur une communication efficace combinant des informations verbales et écrites sur la gestion de l'infection. Les médecins ont d'ailleurs trouvé que cet outil les aidait à dissuader les patients de prendre un antibiotique dont ils n'avaient pas besoin²³.

En pharmacie communautaire

En pharmacie communautaire, plusieurs activités peuvent aussi optimiser l'usage des antibiotiques, notamment la prescription d'antibiotiques par le pharmacien pour des infections mineures, ce qui peut réduire le recours à d'autres soins de santé et, par conséquent, les coûts du système de santé²⁴. Le projet de loi 31 permet désormais au pharmacien de prescrire une antibiothérapie pour les infections urinaires et les pharyngites en présence d'un *strep test* positif suite à une ordonnance d'un prescripteur autorisé²⁵. Selon une étude contrôlée sans répartition aléatoire menée dans 39 pharmacies d'officine au Nouveau-Brunswick, le taux de conformité des ordonnances d'antibiotiques pour les infections urinaires rédigées par les pharmaciens était de 95,1 % *vs* 35,1 % pour les médecins (valeur de $p < 0,001$)²⁶. Par rapport aux pharmaciens, les médecins prescrivaient des durées de traitement plus longues, notamment pour la nitrofurantoïne (médiane de 6,7 *vs* 5,1 jours, valeur de $p < 0,001$) et le sulfaméthoxazole-triméthoprim (4,8 *vs* 2,9 jours, valeur de $p < 0,001$), et davantage de fluoroquinolones (10,6 % *vs* 1,1 %)²⁶. Dans cette même étude, les pharmaciens ont optimisé jusqu'à 45,9 % des traitements non conformes prescrits par les médecins pour une infection urinaire en réduisant la durée du traitement ou en changeant l'agent²⁶. Il est à noter que les modifications des pharmaciens n'ont pas entraîné de diminution significative du taux d'échec au traitement.

Le pharmacien peut améliorer la conformité des prescriptions d'antibiotiques pour la pharyngite, une infection associée à un taux substantiel d'ordonnances inutiles considérant son origine virale la majorité du temps²⁴. Selon une étude prospective canadienne, pour les patients se présentant en pharmacie pour des symptômes s'apparentant à ceux d'une pharyngite, le taux de prescription d'un antibiotique par le pharmacien était de 26,4 %²⁷. Des données d'une étude observationnelle rétrospective canadienne montrent plutôt un taux de prescription de 70 % lorsque les médecins traitent un patient pour les mêmes symptômes²⁸. Par ailleurs, selon une revue systématique, les patients ayant consulté un pharmacien pour la prescription d'un antibiotique pour une infection mineure rapportaient une satisfaction élevée pour les services, l'accessibilité et la rapidité à obtenir une consultation²⁴.

Le pharmacien d'officine occupe une position idéale pour l'enseignement aux patients. Une revue de littérature montre que bien que l'éducation auprès des patients sur l'usage approprié des antibiotiques soit l'intervention la plus fréquente, les données d'efficacité sur cette méthode divergent selon l'indication, l'antibiotique et le secteur de pratique²⁹. Dans une étude à répartition aléatoire québécoise, les médecins qui ont suivi une formation sur la prise de décision partagée avec un patient consultant pour une infection autorésolutive des voies respiratoires ont diminué l'utilisation des antibiotiques en clinique médicale de 25 % risque relatif ajusté : 0,48 ; (IC 95 % : 0,34–0,68)³⁰. La prise de décision partagée, centrée sur les préférences du patient et sur une discussion portant sur les risques et bénéfices de l'antibiothérapie, peut être davantage intégrée dans les consultations avec le pharmacien.

D'autres interventions, telles que la prévention des infections et la promotion de la vaccination, peuvent également être

instaurées³¹. Les taux de vaccination au Québec sont sous-optimaux dans certaines populations. En 2018, seulement 51 % des personnes de 65 ans et plus au Québec rapportaient avoir été vaccinées contre le pneumocoque³². Le pharmacien peut contribuer à l'effort de vaccination en ciblant les patients ayant des calendriers de vaccination incomplets, en leur faisant de l'éducation et en les vaccinant afin de réduire le fardeau des infections à pneumocoque et des prescriptions d'antibiotiques en découlant.

Enfin, le pharmacien d'officine est bien placé pour questionner les patients sur leurs réactions allergiques aux antibiotiques afin de documenter le tout au dossier¹⁴. Cette étape demeure cruciale pour assurer la continuité des soins et guider la prescription d'antibiotiques lorsque le profil pharmacologique est transmis à d'autres intervenants. Le pharmacien peut également éduquer les patients sur leurs allergies et les diriger vers une clinique d'allergie s'il le juge pertinent¹⁴.

Aux urgences

Le rôle du pharmacien ne s'arrête pas au contexte de soins de première ligne. Le pharmacien aux urgences travaille au sein d'une équipe multidisciplinaire, ce qui le place à un endroit privilégié pour améliorer l'usage des antibiotiques.

Une méta-analyse mentionne une diminution, quoique non significative, des retours à l'urgence avec la présence d'un pharmacien dans l'équipe et la mise en place d'un programme d'antibiogouvernance aux urgences (RC : 0,65; IC 95 % : 0,39–1,10)³³. Elle associe en outre les activités d'antibiogouvernance des pharmaciens aux urgences à un taux de conformité des prescriptions d'antibiotiques 3,47 fois plus élevé (IC 95 % : 2,39–5,03)³³. En effet, la proportion d'ordonnances adéquates augmentait de 3,13 fois avec la validation par le pharmacien de l'agent choisi (IC 95 % : 2,27-4,32) et de 5,23 fois (IC 95 % : 2,68-10,23) avec l'élaboration d'un algorithme de traitement adapté aux résistances locales couplée à des initiatives d'éducation des cliniciens. Une revue exploratoire a, quant à elle, observé une réduction significative des retours à l'urgence dans les 30 jours à la suite des activités d'antibiogouvernance du pharmacien (RC : 0,547; IC 95 % : 0,312–0,960)³⁴.

Enfin, la révision de la validité des allergies aux pénicillines documentées aux dossiers des patients a accru la conformité des prescriptions d'antibiotiques de 45 % à 58 % (valeur de $p = 0,018$), sans influencer la fréquence des réactions allergiques³⁵.

Au congé de l'hôpital

Selon l'étude de Vaughn et coll., les pharmaciens ont aussi un rôle à jouer dans l'usage optimal des antibiotiques au moment du congé de l'hôpital, considérant que 93,2 % des jours de traitement excédant la durée minimale efficace seraient prescrits à ce moment³⁶. Un essai clinique multicentrique sans répartition aléatoire a obtenu une proportion d'ordonnances optimales 5,63 fois plus élevée quand les pharmaciens vérifiaient les prescriptions avant le congé des patients en utilisant des algorithmes de traitement (IC 95 % : 3,69-8,60), en plus d'une réduction des effets indésirables (RC : 0,40; IC 95 % : 0,18-0,88)³⁷. Une étude de cohorte rétrospective a montré, quant à elle, que la présence d'un pharmacien pour réviser les prescriptions de

Tableau I. Interventions en antibiogouvernance pouvant être effectuées par des pharmaciens en milieu ambulatoire

Milieux	Interventions en d'antibiogouvernance
Dans les cliniques médicales	Utilisation d'algorithmes de traitement
	Éducation des prescripteurs
	Révision des cultures
	Audit ou rétroaction différée aux prescripteurs
Dans les pharmacies communautaires	Éducation des patients
	Optimisation des ordonnances des prescripteurs
	Vaccination
	Documentation au dossier de la réaction allergique aux antibiotiques
Aux urgences	Prescription de traitements antibiotiques pour des infections mineures
	Utilisation d'algorithmes de traitement
	Éducation des prescripteurs
	Révision des prescriptions
Au congé de l'hôpital	Révision de la validité des allergies aux pénicillines
	Utilisation d'algorithmes de traitement
	Révision des prescriptions de départ

départ faisait passer le taux d'ordonnances inappropriées de 46 % à 17 % (valeur de $p < 0,00001$), notamment en écourtant les durées de traitement³⁸. Une étude évaluant une intervention similaire chez des patients atteints de pneumonie a constaté une diminution de la durée moyenne de l'antibiothérapie au moment du congé de 5,2 à 4,2 jours³⁹. Bien que les durées de traitement étaient fréquemment corrigées à la baisse, aucune différence significative n'est ressortie dans ces trois études quant au taux de réadmission après 30 jours.

Discussion

Dans les cliniques médicales

Au Québec, les GMF sont des lieux propices aux programmes d'antibiogouvernance. La proximité du pharmacien avec le prescripteur favorise une relation de confiance permettant une collaboration interprofessionnelle et augmentant l'influence du pharmacien sur la pratique professionnelle de ses pairs. Par exemple, le pharmacien peut organiser des audits, suggérer subséquemment des formations et des algorithmes de traitement abordant entre autres la notion des durées de traitement d'antibiotique plus courtes, puis mesurer l'effet de cette intervention sur les habitudes de prescription des médecins, tout en offrant de la rétroaction à ces derniers.

L'insistance des patients pour recevoir un traitement peut mener à une ordonnance non indiquée d'antibiotiques¹⁵. Pour remédier à cette situation, les pharmaciens peuvent fournir aux médecins des modèles de prescription non pharmacologique pour les infections virales, qui proposent des soins de support pour atténuer les symptômes et

expliquent le cours autorésolutif de la maladie et les risques liés aux antibiotiques²⁴. Cette intervention peut d'ailleurs également être implantée en pharmacie d'officine. Enfin, les pharmaciens peuvent intégrer la révision des cultures dans leurs suivis et aviser les médecins lorsqu'un changement thérapeutique est requis.

Dans la mise en œuvre d'un programme d'antibiogouvernance, un responsable doit être nommé. Ce dernier fixera un objectif spécifique, mesurable et réaliste à atteindre dans un délai établi⁷. Il faut ainsi affecter un ou plusieurs pharmaciens à ces tâches étant donné qu'un pharmacien en GMF y travaille en moyenne 16,3 heures par semaine, ce qui peut constituer une barrière à la mise en œuvre du programme d'antibiogouvernance⁴⁰.

Dans les pharmacies communautaires

Le pharmacien d'officine reste un des professionnels de la santé les plus accessibles et a, par conséquent, un rôle fondamental dans l'éducation des patients, que ce soit sur la vaccination, la prévention des infections, l'antibiorésistance ou les allergies aux antibiotiques²⁴. Il peut ainsi promouvoir un meilleur usage des antibiotiques et gérer les attentes des patients lorsque la prise d'antibiotiques n'est pas nécessaire. Qui plus est, il peut contribuer à la vaccination des patients, entre autres contre le pneumocoque, et réduire les prescriptions d'antibiotiques en découlant. L'éducation aux patients, quoique pertinente pour la sensibilisation, a toutefois une efficacité variable selon l'indication et l'antibiotique²⁹.

Comme dernier filet de sécurité avant la remise du médicament au patient, le pharmacien a également l'importante responsabilité de valider les ordonnances d'antibiotiques et de les optimiser au besoin, notamment à l'aide des résultats des cultures s'ils sont disponibles. L'élargissement des activités cliniques du pharmacien, comprenant la prescription d'antibiotiques pour certaines conditions mineures et l'ajustement d'ordonnances pour assurer l'efficacité ou l'innocuité du traitement, permet d'augmenter le nombre de prescriptions d'antibiotiques appropriées et la satisfaction des patients grâce à l'accessibilité des consultations²⁴.

Au Québec, il existe toutefois une vaste hétérogénéité entre les pharmacies d'officine. Dans un contexte de pénurie de pharmaciens, d'un haut taux de roulement de personnel et d'une surcharge de travail liée à plusieurs nouvelles activités, la mise en place d'un programme d'antibiogouvernance peut sembler ardue. Une piste de solution serait la création d'un groupe d'experts chapeautant plusieurs pharmacies d'officine du même secteur. Cette intervention peut être développée et mise en œuvre localement par les comités régionaux sur les services pharmaceutiques (CRSP) et les tables locales et territoriales de pharmaciens. Autrement, parmi les barrières inhérentes au milieu, figurent le manque d'accès aux données pertinentes pour juger si un traitement est approprié ainsi que la difficulté à contacter le prescripteur s'il y a lieu.

Aux urgences

Des algorithmes de traitement adaptés aux profils de résistance locaux seraient également utiles aux urgences pour uniformiser les prescriptions d'antibiotiques et

augmenter leur conformité aux lignes directrices⁴¹. La révision des ordonnances d'antibiotiques par le pharmacien constitue aussi une solution efficace dont l'applicabilité est raisonnable³³. Néanmoins, un enjeu majeur reste la charge de travail supplémentaire pour les pharmaciens. Comme solution possible, il y a la formation d'une équipe interdisciplinaire qui se répartirait les diverses responsabilités d'antibiogouvernance. L'intérêt d'une collaboration interprofessionnelle repose également sur la possibilité d'un enseignement aux prescripteurs, intervention qui s'est avérée efficace dans le contexte d'un programme d'antibiogouvernance³³. Par ailleurs, les urgences représentent un milieu opportun pour réévaluer la validité d'une allergie aux pénicillines³⁵.

Au congé de l'hôpital

En ce qui concerne l'antibiogouvernance au moment du congé de l'hôpital, la révision des prescriptions de départ par le pharmacien de l'unité de soins est possible et est même déjà appliquée dans certains milieux. Les pharmaciens ont accès aux dossiers médicaux des patients, ce qui leur donne des informations pertinentes sur l'infection afin de déterminer les traitements possibles. Selon une revue de littérature, le changement parfois nécessaire de la forme, de la voie d'administration ou du médicament pour le retour à domicile favorise les ordonnances d'antibiotiques inadéquates³⁶. Grâce à son expertise sur les médicaments, le pharmacien peut s'assurer que l'antibiotique prescrit au congé est approprié pour le patient. Toutefois, ce ne sont généralement pas tous les secteurs cliniques d'un hôpital qui sont dotés d'un pharmacien. Dans ce cas, il est possible d'attribuer à un pharmacien assigné à l'antibiogouvernance la vérification des ordonnances de départ provenant des secteurs sans pharmacien. La conception d'algorithmes de traitement basés sur les profils de résistance locaux pour les infections communes, comme les infections urinaires ou les pneumonies, constitue également une intervention pertinente³⁷. Bien entendu, cette tâche nécessite des ressources et du temps, mais serait rentable à long terme dans le cadre d'un programme d'antibiogouvernance, tel que conclu par les études susmentionnées³⁷⁻³⁹.

Certaines tendances se dégagent dans la littérature. Les programmes d'antibiogouvernance les plus efficaces sont généralement ceux qui exploitent plus d'une approche, par exemple en combinant des audits et rétroactions à l'élaboration de formations et d'outils pédagogiques²¹. De surcroît, la création d'une équipe interdisciplinaire semble améliorer l'efficacité des interventions²⁰.

Limites

Les données présentées dans cet article comportent certaines limites. Tout d'abord, les lignes directrices ne sont pas toujours mises à jour en fonction des données probantes récentes. Ainsi, qualifier un antibiotique d'inapproprié en se fiant uniquement aux recommandations locales peut s'avérer inadéquat.

Ensuite, la majorité des études mentionnées ont été menées aux États-Unis, où le paysage de soins ambulatoires diffère de celui du Québec. Par exemple, parmi les 9714

pharmaciens recensés au Québec en 2019, 270 travaillaient dans un GMF (2,8 %), tandis que 5 % des pharmaciens américains exerçaient en milieu ambulatoire en 2020, à l'exclusion des pharmacies d'officine⁴⁰⁻⁴². Par conséquent, certaines interventions instaurées dans des milieux où le pharmacien est plus présent aux États-Unis qu'au Québec peuvent être moins réalistes dans le contexte de soins québécois. Par ailleurs, contrairement au Québec, les États-Unis reconnaissent des spécialisations en maladies infectieuses pour les pharmaciens, ce qui peut faciliter l'intégration de ces derniers dans les programmes d'antibiogouvernance. Les interventions relevées dans le présent article ont tout de même été abordées en tenant compte de la réalité et des enjeux des soins pharmaceutiques propres au Québec.

Mener des essais contrôlés avec répartition aléatoire est peu réaliste en contexte de soins ambulatoires vu la nature de ces milieux. Ainsi, la plupart des études dans ces milieux sont des études contrôlées sans répartition aléatoire ou des études avec comparaison pré- et post-intervention qui comportent un risque de biais et fournissent des données de plus faible qualité. Par ailleurs, en raison de la grande hétérogénéité des devis et des issues mesurées, aucune méta-analyse sur les interventions en pharmacie communautaire n'a été repérée. La méthodologie des études sélectionnées a toutefois été revue pour exclure celles comprenant des risques de biais majeurs ou des issues moins pertinentes pour le sujet de l'article.

Conclusion

Une utilisation sous-optimale des antibiotiques a plusieurs conséquences néfastes, dont l'augmentation de l'antibiorésistance, du risque d'effets indésirables et de la survenue d'ICD. Il devient alors primordial et urgent d'être proactif dans l'instauration de programmes d'antibiogouvernance pour conserver l'efficacité des antibiotiques et ainsi réduire les risques pour la santé mondiale, d'autant plus qu'il est impossible de compter uniquement sur le développement de nouveaux antibiotiques. Les pharmaciens en antibiogouvernance ont un réel impact sur le problème, notamment par leur capacité à diminuer les prescriptions d'antibiotiques inappropriées et inutiles. Plus spécifiquement, le pharmacien en milieu ambulatoire s'est montré essentiel pour limiter la progression et les répercussions de l'antibiorésistance, tant dans les cliniques médicales et les pharmacies d'officine qu'aux urgences et au congé de l'hôpital.

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 pour la divulgation des conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts lié au présent article.

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. Dix ennemis que l'OMS devra affronter cette année. [en ligne] <https://www.who.int/fr/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> (site visité le 18 décembre 2022).
2. O'Neill J. Review on antimicrobial resistance. Antimicrobial resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations (2014). [en ligne] https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf (site visité le 18 décembre 2022).
3. Shurgold J, Volling C, Bélique L, Carson C, Avery B, Rank C et coll. Agence de la santé publique du Canada. Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (29 juin 2020). [en ligne] <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/canadian-antimicrobial-resistance-surveillance-system-2020-report/CARSS-2020-report-2020-fr.pdf> (site visité le 20 mai 2022).
4. Niragira O, Shurgold J, Pelude L, Carson C, Brooks J, Mouchili A et coll. Agence de la santé publique du Canada. Rapport du Système canadien de surveillance de la résistance aux antimicrobiens (4 avril 2021). [en ligne] <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/drugs-health-products/canadian-antimicrobial-resistance-surveillance-system-report-2021/rapport-2021-systeme-canadien-surveillance-resistance-antimicrobiens.pdf> (site visité le 20 mai 2022).
5. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2326-32.
6. Tamma PD, Avdic E, Li DX, Dzintars K, Cosgrove SE. Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 2017;177:1308-15.
7. Sanchez GV, Fleming-Dutra KE, Roberts RM, Hicks LA. Core elements of outpatient antibiotic stewardship. *MMWR Recomm Rep* 2016;65:1-12.
8. Saatchi A, Reid JN, Povitz M, Shariff SZ, Silverman M, Morris AM et coll. Appropriateness of outpatient antibiotic use in seniors across two Canadian provinces. *Antibiotics (Basel)* 2021;10:1484.
9. Parsels KA, Kufel WD, Burgess J, Seabury RW, Mahapatra R, Miller CD et coll. Hospital discharge: an opportune time for antimicrobial stewardship. *Ann Pharmacother* 2021;56: 869-77.
10. Wald-Dickler N, Spellberg B. Short-course antibiotic therapy-replacing constantine units with "shorter is better". *Clin Infect Dis* 2019;69:1476-9.
11. Williams DJ, Creech CB, Walter EB, Martin JM, Gerber JS, Newland JG et coll. Short- vs standard-course outpatient antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in children: the SCOUT-CAP randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2022;176:253-61.
12. Denny KJ, Gartside JG, Alcorn K, Cross JW, Maloney S, Keijzers G. Appropriateness of antibiotic prescribing in the emergency department. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:515-20.
13. Kiel A, Catalano A, Clark CM, Wattengel BA, Mason J, Sellick J et coll. Antibiotic prescribing in the emergency department versus primary care: implications for stewardship. *J Am Pharm Assoc* 2020;60:789-95.e2.
14. Kufel WD, Justo JA, Bookstaver PB, Avery LM. Penicillin allergy assessment and skin testing in the outpatient setting. *Pharmacy (Basel)* 2019; 7:136.
15. Marcelin JR, Chung P, Van Schooneveld TC. Antimicrobial stewardship in the outpatient setting: a review and proposed framework. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;41:833-40.
16. CDC. Antibiotic resistance threats in the United States 2019. [en ligne] <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf> (site visité le 20 mai 2022).
17. Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Rôle du pharmacien d'établissement en infectiologie-Recommandations. Guide de pratique élaboré par le Regroupement de pharmaciens experts en infectiologie. [en ligne] https://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/ouvrages_specialises/20210323_RPEI_GDP_vf.pdf (site visité le 18 décembre 2022).
18. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ et coll. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;10:51-77.
19. Wattengel BA, Sellick JA, Mergenhagen KA. Outpatient antimicrobial stewardship: Optimizing patient care via pharmacist led microbiology review. *Am J Infect Control* 2020;48:189-193.
20. Cubillos AL, Patch ME, Chandler EL, Lynch LW, Gieselman MR, Saunders MB et coll.

- Antimicrobial stewardship intervention bundle decreases outpatient fluoroquinolone prescribing for urinary tract infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2022;1-3.
21. Saha SK, Hawes L, Mazza D. Effectiveness of interventions involving pharmacists on antibiotic prescribing by general practitioners: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:1173-81.
 22. Ilett KF, Johnson S, Greenhill G, Mullen L, Broc-kis J, Golledge C et coll. Modification of general practitioner prescribing of antibiotics by use of a therapeutics adviser (academic detailer). *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:168-73.
 23. Lee C, Jafari M, Brownbridge R, Phillips C, Vanstone JR. The viral prescription pad—A mixed methods study to determine the need for and utility of an educational tool for antimicrobial stewardship in primary health care. *BMC Fam Pract* 2020;21:42.
 24. Wu JH, Khalid F, Langford BJ, et al. Community pharmacist prescribing of antimicrobials: A systematic review from an antimicrobial stewardship perspective. *Can Pharm J* 2021; 154:179-92.
 25. Ordre des pharmaciens du Québec. Guide d'exercice : les activités professionnelles du pharmacien. [en ligne] https://www.opq.org/wp-content/uploads/2020/12/Guide_exercice_nouv_act_16dec2020.pdf (site visité le 18 décembre 2022).
 26. Beahm NP, Smyth DJ, Tsuyuki RT. Antimicrobial utilization and stewardship in patients with uncomplicated urinary tract infections managed by pharmacists in the community: A sub-study of the RxOUTMAP trial. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can* 2021;6:205-12.
 27. Papastergiou J, Trieu CR, Saltmarche D, Diamantouras A. Community pharmacist-directed point-of-care group A Streptococcus testing: Evaluation of a Canadian program. *J Am Pharm Assoc* 2018;58:450-6.
 28. Schwartz KL, Langford BJ, Daneman N, Chen B, Brown K, McIsaac W et coll. Unnecessary antibiotic prescribing in a Canadian primary care setting: a descriptive analysis using routinely collected electronic medical record data. *CMAJ* 2020;E360-E369.
 29. Lambert M, Smit CCH, De Vos S, Benko R, Llor C, Paget WJ et coll. A systematic literature review and meta-analysis of community pharmacist-led interventions to optimise the use of antibiotics. *Br J Clin Pharmacol* 2022;88:2617-41.
 30. Légaré F, Labrecque M, Cauchon M, Castel J, Turcotte S, Grimshaw J. Training family physicians in shared decision-making to reduce the overuse of antibiotics in acute respiratory infections: a cluster randomized trial. *CMAJ* 2012; 184:E726-34.
 31. Ashiru-Oredope D, Doble A, Thornley T, Saei A, Gold N, Sallis A et coll. Improving management of respiratory tract infections in community pharmacies and promoting antimicrobial stewardship: a cluster randomised control trial with a self-report behavioural questionnaire and process evaluation. *Pharmacy (Basel)* 2020;8:44.
 32. Deceuninck G, Lefebvre B, De Wals P, Brousseau N. Institut national de santé publique du Québec. Programme de surveillance du pneumocoque : rapport 2018 (22 septembre 2020). [en ligne] https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2684_programme_surveillance_pneumocoque_2018.pdf (site visité le 20 mai 2022).
 33. Kooda K, Canterbury E, Bellolio F. Impact of pharmacist-led antimicrobial stewardship on appropriate antibiotic prescribing in the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Ann of Emerg Med* 2022;79: 374-87.
 34. Jorgensen SCJ, Yeung SL, Zurayk M, Terry J, Dunn M, Nieberg P et coll. Leveraging antimicrobial stewardship in the emergency department to improve the quality of urinary tract infection management and outcomes. *Open Forum Infect Dis* 2018;6:ofy101.
 35. Campbell S, Hauler G, Immler EL, Seiti S, Dandache P, Srinivas P. Pharmacist-led penicillin allergy assessment in the emergency department reduced empiric fluoroquinolone use. *Clin Infect Dis* 2020;71:e506-8.
 36. Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A, Conlon A, Rogers MAM, Malani AN et coll. Excess antibiotic treatment duration and adverse events in patients hospitalized with pneumonia: a multi-hospital cohort study. *Ann Intern Med* 2019;171:153-63.
 37. Mercurio NJ, Medler CJ, Kenney RM, MacDonald NC, Neuhauser MM, Hicks LA et coll. Pharmacist-driven transitions of care practice model for prescribing oral antimicrobials at hospital discharge. *JAMA network Open* 2022;5:e2211331.
 38. Spigelmyer A, Howard C, Rybakov I, Burwell S, Slain D. 96. Impact of hospital-based pharmacist discharge prescription review on the appropriateness of antibiotic therapy. *Open Forum Infect Dis* 2021;8(suppl.1):163.
 39. Caplinger C, Crane K, Wilkin M, Bohan J, Remington R, Madaras-Kelly K. Evaluation of a protocol to optimize duration of pneumonia therapy at hospital discharge. *Am J Health Syst Pharm* 2016;73:2043-54.
 40. Réseau québécois des pharmaciens GMF. Organisation du travail des pharmaciens GMF (janvier 2020). [en ligne]. https://drive.google.com/file/d/13z4Pd-ESd7U4XJ-F9LWBH2s6YGh__N-p/view (site visité le 28 mai 2022).
 41. Stoll K, Feltz E, Ebert S. Pharmacist-driven implementation of outpatient antibiotic prescribing algorithms improves guideline adherence in the emergency department. *J Pharm Pract* 2021;34:875-81.
 42. Bureau of Labor Statistics. U.S. Department of Labor. Occupational Outlook Handbook, Pharmacists (18 avril 2022). [En ligne] <https://www.bls.gov/ooh/healthcare/pharmacists.htm#tab-3> (site visité le 7 juin 2022).

Abstract

Objective: To explore the impact of various antibiotic stewardship interventions performed by pharmacists in ambulatory settings, such as medical clinics, retail pharmacies, emergency departments and at hospital discharge, and to assess their feasibility within Quebec's healthcare system.

Problem description: Antibiotic stewardship programs are a component of organizational practice required by Accreditation Canada in healthcare facilities. However, they are less common in ambulatory care settings. Yet, most antibiotics are dispensed in the outpatient setting. Frequently, these antibiotics are not necessary or inappropriately prescribed, and they contribute to the increased risk of antibiotic resistance.

Problem resolution: Pharmacists have a key role to play in antibiotic stewardship, including ensuring that the right antibiotic is given to the right patient at the right dose, at the right frequency and for the right duration of treatment. There are a number of ambulatory setting antibiotic stewardship interventions with proven effectiveness that can be implemented in Quebec. A few examples are the use of treatment algorithms adjusted to local resistances, clinical pharmacist reviewing the culture results, feedback to clinicians on their antibiotic prescribing habits, and patient education. Combining interventions and having an interdisciplinary team dedicated to this task appears to improve the effectiveness of antibiotic stewardship activities.

Conclusion: Pharmacists are key players in the implementation of antibiotic stewardship measures in ambulatory care settings for preventing antibiotic resistance and the adverse effects associated with antibiotic misuse. They play an important role in the antibiotic circuit considering their expertise in this area.

Keywords: Ambulatory setting, antibiotic resistance, antibiotic stewardship, community pharmacies, emergency departments, pharmacists

Préparation d'alteplase en format unidosé pour déblocage des cathéters intraveineux

Jean-Marc Forest¹, B.Pharm., DPH, M.Sc., Georges-Étienne Rivard², MD, Patrice Hildgen³, B.Pharm., Ph.D.

¹Pharmacien, Secteur fabrication, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

²Hématologue-oncologue, directeur médical du programme sur l'hémophilie et du laboratoire d'hémostase, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal (Québec) Canada;

³Professeur titulaire retraité, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Reçu le 31 décembre 2021; Accepté après révision le 23 décembre 2022

Résumé

Objectifs : Au début des années 2000, seules les fioles d'alteplase (RTP-A) en formats de 50 mg et de 100 mg étaient offertes sur le marché. L'emploi de l'alteplase pour le déblocage des cathéters centraux a rapidement gagné en popularité selon les besoins. Toutefois, l'emploi d'une fiole entière pour n'utiliser que 1 mg ou 2 mg était très dispendieux. La stabilité de l'alteplase diluée n'était que de quelques heures selon la monographie, et il existait peu de données de stabilité dans la littérature. L'idée de diluer, puis de lyophiliser de nouveau l'alteplase en aliquotes, de manière magistrale, correspondant à la dose voulue a alors été proposée, puis testée.

Méthode : L'alteplase a été diluée, toujours en milieu stérile, dans de l'eau stérile à raison de 1 mg/mL. La solution a ensuite été reconditionnée en format de 2 mL par seringue ou de 2 mL par fiole ouverte, puis scellée comme produit injectable. Une partie des seringues a été placée au réfrigérateur, soit entre 2 et 8 °C, et une autre au congélateur à -20 °C. Les fioles ont ensuite été passées au lyophilisateur, puis scellées et conservées à la température ambiante, soit entre 20 et 22 °C. L'activité de l'alteplase a été mesurée au laboratoire d'hématologie du Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine à l'aide d'une trousse commerciale de réactif de marque Spectrolyse t-PA/PAI. Des analyses ont ensuite été effectuées.

Résultats : La totalité des résultats de l'activité biologique de l'alteplase est présentée dans le tableau I. La première section, la A, traite de la faisabilité du procédé d'obtention de l'alteplase lyophilisée en fiole. La deuxième, la B, donne l'activité en fonction du temps de conservation de l'alteplase conditionnée en seringues congelées à -20 °C. La section C montre l'activité de l'alteplase en seringues réfrigérées après une période de congélation, alors que la section D présente l'activité de l'alteplase en seringues à température ambiante après décongélation. Enfin, la section E donne l'activité de l'alteplase en seringues décongelées au four à micro-ondes.

Conclusion : L'arrivée sur le marché du Cathflo^{MD} a rendu caduque l'étude en cours sur le procédé par lyophilisation. Toutefois, en période de rupture d'approvisionnement de ce format, il a été estimé qu'une seringue de 1 mg/mL préparée à partir d'une fiole de 50 mg ou de 100 mg conserve son activité pendant au moins 11 mois lorsqu'elle est congelée à la température de -20 °C, pendant 30 jours si elle est conservée au réfrigérateur et pendant 12 heures à la température ambiante, selon une rationalisation la plus pratique possible des résultats obtenus. Cette solution offre donc un dépannage facile pour le traitement des patients.

Mots-clés : Alteplase, cathéter intraveineux, cathéter central inséré par voie périphérique, lyophilisation, rt-PA

Introduction

L'alteplase, aussi appelée rt-PA (Activase rt-PA^{MD}, Roche Canada), a d'abord été commercialisée comme agent antithrombotique dans le traitement de l'infarctus aigu du myocarde principalement, du choc ischémique aigu, puis de l'embolie pulmonaire aiguë massive également^{1,2}. Ce n'est que quelque temps après sa mise en marché que certains praticiens ont commencé à s'en servir en dose de 1 à 2 mg pour le déblocage des voies veineuses centrales. Cette procédure avait toutefois l'inconvénient de nécessiter la dilution d'une fiole de 50 mg ou de 100 mg pour n'en utiliser

que 2 mg tout au plus. Le prix d'achat d'environ 1400 \$ CA la fiole de 50 mg au moment de l'étude, soit au début du présent millénaire, représentait un montant important pour simplement déboucher une voie centrale obstruée. Certains pharmaciens hospitaliers ont alors eu l'idée de reconditionner le contenu d'une fiole de 50 mg après sa dilution dans 50 mL d'eau (ou de 100 mg dans 100 mL d'eau) conformément aux recommandations de la compagnie, en seringues de 1 mL ou de 2 mL pour ensuite les congeler à -80 °C³. Quelques études ont déterminé la stabilité en seringues congelées afin d'appuyer cette idée d'économie budgétaire et d'accessibilité du traitement³⁻⁷. Néanmoins,

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

la conservation à -80 °C n'est pas des plus conviviales en pratique courante, car les congélateurs qui atteignent cette température sont plutôt rares dans les départements de pharmacie hospitaliers, du moins à l'époque. De plus, cette façon de procéder ne permettait en aucune façon l'accès au produit en cas d'urgence ou pendant la nuit en raison du recours à des cabinets décentralisés. Les auteurs de l'article ont alors eu l'idée de proposer un procédé par dilution, puis relyophilisation en aliquotes de 2 mg d'alteplase commerciale afin de desservir les cabinets décentralisés et les armoires de nuit. Accessoirement, la stabilité de l'alteplase en seringue réfrigérée et à température ambiante serait également évaluée afin d'appuyer les données existantes⁸⁻¹⁰.

Ce sont d'ailleurs les résultats de stabilité obtenus qui ont milité pour leur publication, car les données de stabilité en seringue sont particulièrement pratiques lors des ruptures de stock de Cathflo^{MD} qui nécessitent le retour à la préparation en seringues congelées. C'est pourquoi, bien que la préparation par lyophilisation d'aliquotes à 2 mg d'alteplase soit devenue inutile depuis la commercialisation du Cathflo^{MD}, les données de stabilité de l'alteplase en seringues congelées, réfrigérées ou à température ambiante demeurent d'actualité pour répondre aux ruptures d'approvisionnement.

Méthode

Deux fioles d'alteplase commerciale de la compagnie Roche (50 mg/fiole, numéro de lot L9507A et 100 mg/fiole numéro de lot N9037AA) ont été employées durant l'étude. Les préparations ont été faites en milieu stérile. L'alteplase a été diluée, conformément aux recommandations du fabricant, dans l'eau stérile à une concentration de 1 mg/mL, puis reconditionnée en format de 2 mL par seringue ou par fiole ouverte comme préparation injectable. Une partie des seringues a été conservée au réfrigérateur (de 2 à 8 °C normativement) et une autre au congélateur à -20 °C. Les fioles ouvertes ont, pour leur part, été lyophilisées. Après 48 heures, une fois le processus terminé, elles ont été capuchonnées, baguées, étiquetées et enfin conservées à température ambiante. Le processus de lyophilisation des échantillons s'effectuait en milieu stérile à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal (au pavillon principal, maintenant appelé Roger-Gaudry), dans des fioles de 2 mL vides au départ, avec bouchon de caoutchouc et bague d'aluminium stérilisés à l'autoclave avant d'y recevoir l'alteplase diluée. L'étude complète visait à tester une durée de conservation d'un an (12 mois franc).

Le protocole initial prévoyait un dosage de la concentration par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et une mesure de l'activité à l'aide d'une trousse commerciale. L'alteplase étant une protéine constituée de 527 acides aminés, il est plus facile d'en mesurer l'activité biologique que la concentration. D'ailleurs, toutes les tentatives de dosage par HPLC, selon les techniques citées dans la documentation scientifique courante, soit les travaux de Nguyen ou de Werner, ont malheureusement échoué^{10,11}. Un tel dosage a donc été abandonné pour les présents travaux et ne fera pas l'objet de plus d'explications.

L'activité de l'alteplase a été mesurée au laboratoire d'hématologie du CHU Sainte-Justine avec une trousse commerciale de réactif de marque Spectrolyse t-PA/PAI^{MD}, puis

le résultat a été comparé à l'intervalle d'activité de 90 à 115 % prévu par l'USP¹². À noter que c'est la version 1996 de la monographie qui a été utilisée, car c'est celle qui avait cours au moment de l'étude¹. Le procédé utilisé permet de doser l'activité fibrinolytique exercée par l'activateur du plasminogène tissulaire humain¹³. La réaction finale est obtenue à partir de plasminogène, de fibrine et d'un substrat de plasmine. Elle permet l'activation du plasminogène par l'alteplase; la plasmine obtenue scinde le substrat de plasmine, ce qui produit une coloration jaune dont l'intensité d'absorption est mesurée au spectrophotomètre par densité optique, à une longueur d'onde de 405 nm. Cette intensité est proportionnelle à l'activité de l'alteplase et quantifiée par comparaison à une courbe d'étalonnage. La figure 1 donne un schéma de la réaction. Toutes les analyses ont été faites en duplicata, et les moyennes ont été utilisées pour les calculs subséquents.

La trousse Spectrolyse TPA/PAI d'American Diagnostica, no 452, numéro de lot 990623, comprenait les éléments suivants :

- Tampon TRIS : numéro de lot 509025;
- Desafib-x : numéro de lot 2701055;
- Plasminogène (glu-plasminogène humain) : numéro de lot 990421;
- Spectrozyme PL : numéro de lot 401094;
- Tampon d'acétate 1X : numéro de lot 609025;
- Standard 8.480IU=11ug (2-chaîne TPA) : numéro de lot 990518;
- Solution STOP 1X : numéro de lot 539025.

La figure 2 montre une partie de la trousse et quelques fioles lyophilisées résultant du processus.

En cours d'étude, les seringues ont été entreposées à diverses températures : -80 °C, -20 °C, de 2 à 8 °C (au réfrigérateur) et de 20 à 22 °C (température ambiante). Dans tous les cas, les échantillons n'ont subi qu'une séance de conservation (surcongelé, congelé, réfrigéré ou température ambiante), puis étaient laissés à température ambiante le temps de se liquéfier avant l'analyse.

Tout le processus de reconditionnement, que ce soit en seringue ou en fiole pour lyophilisation, s'est déroulé en environnement stérile, respectant l'esprit de la norme de préparation stérile de l'Ordre des pharmaciens du Québec¹⁴. Afin de s'assurer que les préparations étaient bien stériles, quelques tests microbiologiques ont été effectués simultanément aux diverses analyses et dans divers milieux :

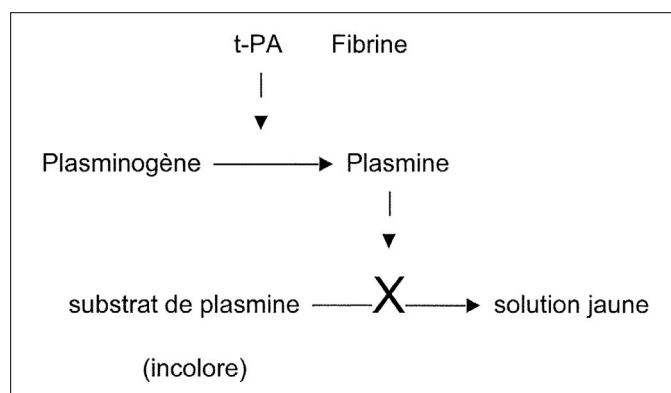


Figure 1 : Schéma de la réaction produite lors de la mesure de l'activité de l'alteplase

- Bactec Mycosis Culture (culture des champignons)
- Bactec Peds (culture aérobie chez les enfants, soit les petits volumes d'échantillons)
- Bactec Plus Aerobic/F (culture aérobie)
- BD Bactec Lytic (culture anaérobie)

Résultats

Les résultats fragmentaires obtenus par suite du dosage par HPLC ne sont pas présentés ici, comme déjà mentionné, car ils ne sont pas reproductibles. Il serait inutile de tenter de les interpréter et d'en tirer des conclusions, la technique nécessitant davantage de raffinement. Les résultats bruts moyens des mesures de l'activité de l'alteplase sont présentés dans le tableau I. Ce dernier est séparé en sections différentes pour en faciliter la lecture, chacune présentant un aspect du questionnement posé. Il contient tous les résultats d'activité de l'alteplase pour les différents lyophilisats en fonction du temps et regroupe les trois années de l'étude. La section A décrit l'objectif initial de l'étude, soit déterminer la faisabilité de créer des aliquotes l'alteplase lyophilisée en portions de 2 mg à partir de la reconstitution des fioles de 50 mg ou de 100 mg. D'une durée initiale prévue d'un an, l'étude a finalement nécessité trois années consécutives pour arriver aux différents résultats, selon la capacité d'analyse et de préparation des échantillons du laboratoire.

La section B donne l'activité en fonction du temps de conservation de l'alteplase conditionné en seringues congelées à -20 °C. L'objectif était alors de vérifier si la congélation à -80 °C était nécessaire pour la stabilité ou si une congélation plus courante, à -20 °C, était suffisante. Les départements de pharmacie hospitaliers disposent en général plus facilement de congélateurs atteignant -20 °C que -80 °C.

La section C présente l'activité de l'alteplase en seringues réfrigérées après congélation. L'objectif était de connaître la durée de conservation des seringues au réfrigérateur quand la dose n'est pas immédiatement administrée au patient (ou plus exactement injectée dans son cathéter) de manière à réduire les pertes lors de laps de temps plus ou moins long entre la décongélation et l'emploi.

La section D présente cette fois l'activité de l'alteplase en seringues à température ambiante après décongélation. Ici encore, c'est un souci d'économie et d'efficience qui est recherché en déterminant la stabilité à température ambiante.

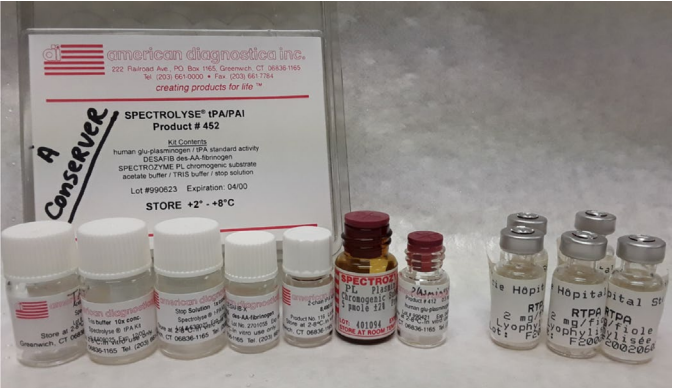


Figure 2 : trousse d'analyse commerciale de l'alteplase (à gauche) et quelques fioles produites par lyophilisation (à droite).

Tableau I. Résultats des analyses d'activité de l'alteplase lyophilisée, congelée, réfrigérée, à température ambiante ou décongelée

Préparation de base	Durée du test	Moyenne des résultats de mesure de l'activité (concentration en mg/mL)
Section A : lyophilisat (2 mg/fiole) (n = 30)	3 jours	1,70
	3 jours	1,60
	3 jours	1,48
	7 jours	1,41
	14 jours	1,41
	21 jours	1,52
	30 jours	1,59
	60 jours	1,62
	98 jours	1,56
	98 jours	3,00
	98 jours	1,74
	1028 jours	1,62
Section B : congélation (-20 OC) (2 mg/2 mL/seringue) (n = 30)	7 jours	2,15
	14 jours	2,10
	21 jours	1,84
	26 jours	0,88
	28 jours	2,20
	56 jours	1,92
	408 jours	0,88
	408 jours	0,92
	437 jours	0,38
	437 jours	0,72
	466 jours	0,16
	466 jours	0,38
Section C : réfrigérée (après congélation) (2 mg/2 mL/seringue) (n = 22)	493 jours	0,46
	493 jours	0,46
	1 jour	1,65
	2 jours	1,44
	3 jours	1,72
	4 jours	1,46
	7 jours	1,31
	10 jours	0,86
	7 jours	0,92
	14 jours	1,80
	21 jours	0,90
	28 jours	0,90
Section D : température ambiante (après congélation) (2 mg/2 mL/seringue) (n = 22)	56 jours	0,66
	1 heure	1,10
	2 heures	0,80
	4 heures	1,42
	8 heures	0,80
	12 heures	0,70
	24 heures	0,70
	48 heures	0,70
	72 heures	0,80
	168 heures	0,68
Section E : four à micro-ondes (1100 watts, après congélation) (2 mg/2 mL/seringue) (n = 5)	5 secondes	0,98
	10 secondes	0,52
	15 secondes	0,44
Four à micro-ondes « Décongélation » (après congélation) (n = 1)	5 secondes	0,70
Mains nues pendant 5 minutes (après congélation) (n = 1)	300 secondes	0,80

Tableau II. Résultats des analyses statistiques d'activité de l'alteplase lyophilisée, congelée, réfrigérée, à température ambiante ou décongelée (par régression linéaire des valeurs obtenues)

Section	Pente	Abscisse	Moyenne	Valeur à 0,9, soit 90 %	Calcul du R ²	Estimation du passage sous 90 %
Lyophilisat (jours)	-0,0002129	1,6914324	1,639286	3717,39	0,04513	33 mois
Congélation (jours)	-0,003098	1,935622	1,103571	334,2873	0,8023	11 mois
Réfrigération (jours)	-0,016351	1,465603	1,238182	34,59134	0,4385	30 jours
Température ambiante (heures)	-0,001879	0,926317	0,8555556	14,00585	0,1707	12 heures
Four à micro-ondes (secondes)	-0,04218	1,02909	0,66	3,060455	0,7112	Non recommandé

Enfin, la section E du tableau I donne l'activité de l'alteplase en seringues décongelées dans un four à micro-ondes. Il est de pratique relativement courante dans nos départements de pharmacie d'utiliser ce type d'appareil pour accélérer la disponibilité de certains médicaments congelés. Toutefois, ce type d'onde peut endommager, voire inactiver certaines molécules. Comme ce matériel était disponible pour la vérification de ce contexte, les tests furent exécutés dans la foulée de l'étude.

À noter que chaque dose de 2 mg (en seringue ou en fiole) contenait pour 74 \$ CA d'alteplase au prix en vigueur au moment de l'étude. Avec les réactifs et le temps d'exécution, le coût de chaque test dépassait donc une centaine de dollars, ce qui est relativement cher pour chaque valeur obtenue. Parallèlement, tous les tests microbiologiques se sont révélés négatifs, les lyophilisats étant entre autres tous stériles.

Les résultats bruts des analyses statistiques des données sont indiqués dans le tableau II et sont nettement sous les attentes. Le nombre de points de mesure disponible s'est avéré insuffisant pour établir une analyse statistique en bonne et due forme. De plus, un ou deux points aberrants ou hors norme suffisent pour entacher et discréditer automatiquement toutes les mesures, ce qui est le cas presque partout. Tout au plus, une estimation grossière du moment du passage sous les 90 % de la valeur initiale, soit le seuil habituellement utilisé pour une préparation magistrale, a pu être faite. Il n'est possible de calculer formellement une régression linéaire des valeurs obtenues afin d'en tirer des conclusions formelles. Ces résultats ne permettent donc que d'estimer sommairement, et non formellement, la stabilité de l'alteplase dans différentes conditions d'entreposage. Les seuils requis sont estimés pour obtenir au moins 90 % de l'activité initiale d'alteplase, ce qui donne plus de 10 ans pour la préparation lyophilisée, plus de 10 mois au congélateur à -20 °C, plus de 30 jours au réfrigérateur et plus de 12 heures à la température ambiante. Malgré tous les soins apportés aux phases expérimentales à l'époque, la revisitation statistique formelle des résultats lors de la rédaction du présent article a révélé toutes ces lacunes, ce qui a été une grande source de déception.

Discussion

L'idée de base était de rendre l'alteplase disponible en format de 2 mg partout où elle pouvait être utilisée (p. ex. : cabinets de médicaments, chariots d'urgence ou encore tout simplement département de pharmacie lors des services au nom des patients). Avec une stabilité minimale d'un à deux

ans en format lyophilisé, la préparation n'aurait eu lieu qu'une fois par année, voire tous les 2 ans, ce qui aurait simplifié de beaucoup la planification de la production. Ce processus aurait rendu viable ce format très particulier de préparation magistrale stérile. Toutefois, l'arrivée sur le marché du Cathflo^{MD} a rendu inutile la poursuite des travaux. Il n'en demeure pas moins que les données recueillies sur la congélation, la réfrigération, la conservation à température ambiante et la décongélation sont toujours pertinentes.

L'incapacité de mettre au point une technique de dosage par HPLC conforme est regrettable, mais n'empêche pas le déroulement de l'étude. La mesure de l'activité de l'alteplase par colorimétrie suffit pour en caractériser le comportement et demandait déjà un budget substantiel. Faute de moyens, la partie de l'étude portant sur le dosage par HPLC a été abandonnée.

Les résultats de la section A du tableau I se rapportent à la seconde lyophilisation des échantillons, soit celle effectuée pour l'étude, la première ayant été faite par la compagnie lors de la confection du médicament. Ces résultats sont quelque peu erratiques et donnent en général une valeur de concentration d'une à deux fois plus importante que celle qui était attendue, ce qui laisse croire à une augmentation d'activité par suite du processus de lyophilisation secondaire exécuté lors de la formulation magistrale. Il s'agit ici d'une variation d'activité très intéressante. La stabilité de l'alteplase diluée puis lyophilisée de nouveau dépasserait ainsi 33 mois, soit plus de deux ans et demi, selon les résultats fragmentaires de l'étude. Il n'est pas possible d'affirmer que cette stabilité pourrait atteindre 10 ans et plus selon l'extrapolation trouvée par la régression linéaire avec un seuil d'activité fixé à 90 % de la valeur de départ, car des processus de relaxations lentes de la molécule peuvent se produire. Encore une fois, la commercialisation totalement inattendue du CathFlo^{MD} en format de 2 mg, qui n'était pas envisagée par la compagnie au début de l'étude, a rendu cette analyse des résultats moins pertinente. Comme aucune autre publication n'a fait état d'une telle tentative de relyophilisation de l'alteplase, il n'est pas possible de comparer les résultats. Néanmoins, le phénomène est des plus intéressants, notamment l'apparente augmentation de l'activité. Le coefficient de régression linéaire plutôt désastreux suppose une grande dispersion des résultats et rend encore plus hasardeuse toute tentative d'interprétation formelle. Il serait donc périlleux d'en faire une utilisation clinique sans approfondir la question au préalable. Sur ce point, la présente étude est nettement insuffisante et défaille et n'atteint pas l'un de ses objectifs initiaux.

Pour la stabilité de l'alteplase congelée à -20 °C, la section B du tableau I permet, toujours avec le seuil d'activité de 90 % de l'USP, d'obtenir une durée de conservation de 334 jours (déterminé par analyse de régression linéaire), soit un peu plus de 11 mois¹. Cette valeur se trouvant dans l'intervalle d'analyse en temps réel des échantillons, sa valeur est d'autant plus appréciable. L'étude de référence pour la stabilité en seringue congelée, soit celle de Calis et coll., donne pour sa part une stabilité d'environ 6 mois en seringue de plastique, l'étude ayant été stoppée après l'atteinte de cette période de conservation³. Pour sa part, Davis et coll. avaient obtenu une stabilité d'au moins 14 jours, mais le design de l'étude ne permettait pas d'aller au-delà⁴. Il en va de même de l'étude de Cutshall et coll. qui indiquait huit jours de stabilité des échantillons congelés, mais qui n'allait pas plus loin⁵. Il faut mentionner aussi l'étude d'Alkatheri et coll. qui révèle trois mois de stabilité pour les échantillons congelés, sans aucun problème⁶. À noter enfin que Shaw et coll. notent, pour leur part, une stabilité de plus de sept ans à une température de -80 °C⁷. Il est délicat de tenter d'extrapoler formellement des stabilités de -20 °C à -80 °C sans disposer d'études formelles en ce sens.

La section C du tableau I conclut à une activité conforme à la pharmacopée, pour un seuil de 90 %, à une stabilité de 34 jours au réfrigérateur pour l'alteplase diluée à raison de 1 mg/mL et entreposée en seringues. C'est plus du double des 14 jours de Davis et coll.⁴. C'est également beaucoup plus que les huit heures indiquées dans la monographie du produit, mais cette durée est plus que conservatrice et relève d'une norme sans observation scientifique formelle¹. L'étude de Semba et coll. montre aussi une stabilité de huit heures au réfrigérateur lorsque la dilution est effectuée dans le chlorure de sodium à 0,9 %, mais ne prévoyait pas de tester une analyse plus tardive⁸. La valeur obtenue demeure dans l'intervalle de temps réellement étudié par la présente étude et n'est pas extrapolée à partir de cette dernière. Le coefficient de corrélation obtenu étant plutôt moyen, le résultat final proposé, soit 30 jours, est très conservateur.

La section D du tableau I montre une activité conforme pendant seulement 14 heures à température ambiante si le seuil inférieur strict de 90 % de la pharmacopée est appliqué. Cette valeur est aussi dans la fenêtre de temps étudiée et non extrapolée par l'analyse statistique. L'étude de Semba et coll. donne huit heures de stabilité à température ambiante à une dilution de 1 et 2 mg/mL dans le chlorure de sodium à 0,9 %, mais jusqu'à 24 heures si la dilution est de 0,5 mg/mL⁸. Le coefficient de corrélation étant plutôt faible et montrant une grande dispersion des résultats, possiblement provoquée par une décongélation plus ou moins uniforme, la valeur obtenue est aussi à utiliser avec circonspection, d'où sa diminution à 12 heures.

Dans la section E du tableau I, l'emploi du four à micro-ondes pour la décongélation des seringues est à proscrire sous peine de dénaturer grandement le produit. Même la chaleur de la main peut occasionner une perte notable d'activité de l'alteplase. Naturellement, la chaleur de la main varie grandement d'une personne à l'autre. Aucune autre étude ne semble s'être penchée sur l'utilisation du four à micro-ondes pour la décongélation des seringues d'alteplase. Il est donc impossible de faire des comparaisons.

Suite à la commercialisation du CathFlo^{MD}, ces différents résultats d'étude n'ont jamais été analysés statistiquement et encore moins publiés et sont demeurés lettre morte dans le fond d'un classeur, faute de temps et d'intérêt pour rédiger l'article. Toutefois, il appert qu'en période de rupture d'approvisionnement et compte tenu de l'emploi de cette préparation, soit le déblocage des cathéters, ces données de stabilité peuvent s'avérer des plus utiles. De fait, depuis son lancement, le CathFlo^{MD} est tombé deux ou trois fois en rupture d'approvisionnement, ce qui a obligé les départements de pharmacie à revenir à l'ancienne technique de préparation en seringues congelées afin de répondre aux besoins de leurs patients.

Les durées sont calculées en minorant légèrement les résultats obtenus afin d'arrondir les valeurs à des nombres pratiques facilitant l'emploi au quotidien. Ces stabilités brutes sont de 334 jours au congélateur, de 34 jours au réfrigérateur et de 14 heures à température ambiante si l'on adopte un seuil normatif franc de 90 % d'activité seulement. Enfin, rappelons que pour obtenir des données beaucoup plus formelles, notamment sur la relyophilisation, un nombre d'échantillons beaucoup plus important est nécessaire. Si cette étude d'il y a plus de 20 ans était refaite avec les techniques analytiques actuelles, les résultats seraient probablement plus solides. Toutefois, l'aspect sporadique des ruptures d'approvisionnement ne justifie pas l'affectation des ressources analytiques requises pour arriver à des résultats formels. Ces résultats n'étant requis qu'en cas de rupture d'approvisionnement, il serait contre-productif d'investir davantage de ressources dans de telles études, ces ressources étant limitées. Bien d'autres projets sont plus indiqués pour améliorer les soins aux patients.

Conclusion

Puisque le format de 2 mg d'alteplase est maintenant commercialisé, notamment pour le déblocage des cathéters, sa fabrication par préparation magistrale d'aliquote lyophilisée n'est plus requise. La préparation magistrale est un moyen de dépannage qui ne doit pas remplacer un produit commercial disponible. Toutefois, il est bon de savoir qu'en cas de rupture d'approvisionnement, des seringues de 1 mg/mL préparées en milieu stérile à partir d'une fiole de 50 mg ou de 100 mg gardent leur activité pendant au moins 10 mois lorsqu'elles sont conservées à -20 °C, pendant 30 jours au réfrigérateur et pendant 12 heures à température ambiante. Il est également bon de savoir que l'emploi du four à micro-ondes pour la décongélation n'est pas recommandé. Bien que toutes ces valeurs ne soient que des estimations, car l'étude n'a pu les établir de façon statistiquement formelle, elles sont des guides utiles en période de rupture d'approvisionnement. D'autres travaux sont nécessaires pour bien comprendre toutes les facettes du comportement de cette molécule relyophilisée selon les divers processus de reconditionnement, de stockage et d'utilisation. De tels travaux relèvent toutefois davantage de la recherche fondamentale universitaire et dépassent les besoins de nos départements de pharmacie, dont l'objectif premier demeure les soins aux patients. Un tel travail serait d'autant plus complexe que, comme l'a montré la présente étude, l'alteplase est une molécule difficile à analyser.

Financement

Tout le matériel, y compris les médicaments, a été fourni par le département de pharmacie ou les laboratoires du CHU Sainte-Justine.

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Les auteurs remercient le laboratoire d'hématologie du CHU Sainte-Justine pour son soutien et son leadership tout au long de l'étude, notamment M^{me} Danielle Côté-Lepage, technicienne chargée des analyses; le Département de pharmacie du CHU Sainte-Justine pour tous les médicaments; la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal pour l'équipement de lyophilisation nécessaire ainsi que feu M^{me} Lucie Racine, technicienne à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal, pour son aide inestimable et inaliénable. M^{me} Danielle Côté-Lepage a donné son autorisation écrite aux remerciements.

Références

1. Monographie de l'Activase^{MD}, Alteplase poudre lyophilisée pour injection, compagnie Roche, 23 juillet 1996.
2. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric Dosage Handbook. 24th ed. Hudson : Lexi-Comp., 2017-2018: 2219 pages.
3. Calis KA, Cullinane AM, Horne MD. Bioactivity of cryopreserved alteplase solutions. Am J Health-Syst Pharm 1999;56: 2056-7.
4. Davis SN, Vermeulen L, Banton J, Schwartz BS, Williams EC. Activity and dosage of alteplase dilution for clearing occlusions of venous-access devices. Am J Health-Syst Pharm 2000;57:1039-45.
5. Cutshall BT, Gorman GS, Freeman MK, Kyle JA. Enzymatic stability of alteplase solution for injection: effect of various methods of thawing frozen solutions. Hosp Pharm 2016;51:246-51.
6. Alkatheri A. Stability of recombinant tissue plasminogen activator at -30C over one year. Pharmaceuticals 2013;6:25-31.
7. Shaw GJ, Sperling M, Meunier JM. Long-term stability of recombinant tissue plasminogen activator at -80 C. BMC Research Notes 2009; 2:117.
8. Semba CP, Weck S, Patapoff T. Alteplase: stability and bioactivity after dilution in normal saline solution. J Vasc Radiol 2003;14:99-102.
9. Lam XM, Ward CA, Du Mée CP. Stability and activity of alteplase with injectable drugs commonly used in cardiac therapy. Am J Health-Syst Pharm 1995;52: 1904-9.
10. Nguyen TH, Ward C. Stability characterization and formulation development of alteplase, recombinant tissue plasminogen activator. In: Stability and Characterization of Protein and Peptide Drugs, Pharmaceutical Biotechnology, volume 5; 1992 – 2002. p. 91-134.
11. Werner RG, Bassarab S, Hoffmann H, Schluter M. Quality aspects of fibrinolytic agents on biochemical characterization. Arzneimittelforschung 1991; 41:1196-200.
12. Alteplase for injection, official monograph. In: United States Pharmacopeia. USP 36. Rockville, MD; United States Pharmacopeia; 2021. p.75-6
13. Molinaro G, Gervais N, Adam A. Biochemical basis of angioedema associated with recombinant tissues plasminogen activator treatment an in vitro experimental approach. Stroke 2002; 1712-6.
14. Ordre des pharmaciens du Québec. Norme 2014.01—Préparation de produits stériles non dangereux en pharmacie. 104 pages. [en ligne] https://www.opq.org/wp-content/uploads/2020/03/1827_38_fr-ca_0_norme201401_prod_steriles_non_dang_oct2017.pdf site visité le 17 juin 2020).

Abstract

Objectives: In the early 2000s, only 50-mg and 100-mg vials of alteplase (rtPA) were commercially available. The use of alteplase to unblock central lines quickly gained in popularity in response to needs. However, opening an entire vial for only 1 mg or 2 mg was very expensive. Diluted alteplase was stable for only a few hours, according to the product monograph, and there was little stability data in the literature. The idea of diluting and then lyophilizing alteplase again in compounded aliquots with the desired dose was proposed and then tested.

Method: Alteplase was diluted, always under sterile conditions, in sterile water to 1 mg/mL. The solution was then repackaged, with 2 mL per syringe or 2 mL per open vial and sealed as an injectable. Some of the syringes were placed in the refrigerator at 2 °C to 8 °C, and others were placed in the freezer at -20 °C. The vials were then run through the lyophilizer, sealed, and stored at room temperature, that is, between 20 °C and 22 °C. Alteplase activity was measured in the Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine's hematology laboratory using a commercial Spectrolyse tPA/PAI reagent kit. Assays were then performed.

Results: All the results for alteplase bioactivity are presented in Table I. The first section, A, concerns the feasibility of the process of obtaining lyophilized alteplase in vials. The second, B, shows the activity as a function of storage time for alteplase packaged in syringes frozen at -20 °C. Section C shows the activity of the alteplase in refrigerated syringes after a period of freezing, and Section D shows the activity of alteplase in room-temperature syringes after thawing. Lastly, section E shows the activity of the alteplase in syringes thawed in the microwave oven.

Conclusion: With the introduction of Cathflo[®], the current study of the lyophilization process became irrelevant. However, in the event of a Cathflo[®] supply shortage, it was estimated that a 1 mg/mL syringe prepared from a 50-mg or 100-mg vial retains its activity for at least 11 months when frozen at -20 °C, for 30 days if stored in the refrigerator and for 12 hours at room temperature, based on the most practical rationalization possible of the results obtained. Therefore, this solution constitutes an easy work-around for treating patients.

Keywords: Alteplase, peripherally inserted central catheter, intravenous catheter, lyophilization, rtPA

Enquête sur les différentes pratiques de gestion des médicaments dans les institutions privées hébergeant des aînés au Québec

Samuel Charest¹, Arianne Jalbert¹, Laury Lafrenière¹, B.Pharm., Line Guénette²⁻⁵, B.Pharm., M.Sc., Ph.D., Caroline Sirois²⁻⁵, B.Pharm., Ph.D.

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

²Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université Laval, Québec (Québec) Canada;

³Chercheuse, Centre de recherche du CHU de Québec–Université Laval. Axe santé des populations et pratiques optimales en santé, Hôpital du Saint-Sacrement, Québec (Québec) Canada;

⁴Chercheuse, Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec, Québec (Québec) Canada;

⁵Chercheuse, VITAM, Centre de recherche en santé durable, Québec (Québec) Canada

Reçu le 24 juillet 2022; Accepté après révision le 5 janvier 2023

Résumé

Objectif : Décrire les différentes pratiques de gestion des médicaments dans les résidences privées hébergeant des aînés au Québec.

Méthode : Un questionnaire électronique comportant 24 questions à choix multiple et à réponse courte a été transmis entre le 22 février et le 1^{er} mars 2022 à 759 résidences privées membres du Regroupement québécois des résidences pour aînés. Les questions portaient notamment sur les caractéristiques des milieux et des résidents, la gestion de la distribution et de l'administration des médicaments, ainsi que la fréquence et la gestion des erreurs d'administration. Les réponses aux questions à choix multiple ont été analysées de façon descriptive, et les réponses courtes ont été synthétisées par thème.

Résultats : Au total, 56 personnes ont répondu au sondage, ce qui représente 7,6 % des établissements sondés. L'administration des médicaments les plus risqués (insulines, médicaments injectables, narcotiques, drogues contrôlées et benzodiazépines) faisait l'objet d'une surveillance accrue. Les trois principales sources d'erreurs d'administration étaient l'interruption de la tâche, le stress et la charge de travail. La vaste majorité des milieux (96 %) avaient des politiques et procédures en place en cas d'erreur.

Conclusion : Les différentes pratiques de gestion du circuit du médicament dans les résidences privées pour aînés du Québec ont été décrites et mieux comprises. Plusieurs enjeux ont été soulevés pour la gestion des médicaments.

Mots clés : Erreurs de médicament, gestion de la pharmacothérapie, Québec, résidences, sujets âgés

Introduction

Le vieillissement de la population entraîne de multiples problèmes, dont la perte d'autonomie d'un grand nombre de personnes, ce qui accroît les besoins d'hébergement et de services quotidiens. Au Canada, près d'un aîné sur deux nécessite de l'aide pour accomplir les tâches du quotidien (44 %)¹. Au Québec, environ 3600 patients sont en attente d'un transfert vers un centre d'hébergement de soins de longue durée (CHSLD), des établissements accueillant des personnes en grande perte d'autonomie fonctionnelle ou psychosociale nécessitant plus de trois heures de soins par jour². D'autres types de milieux peuvent aussi répondre aux besoins d'hébergement des aînés. Les résidences privées pour aînés (RPA) comprennent par exemple des chambres ou des logements pour les personnes autonomes ou semi-

autonomes. Les soins qui y sont prodigués varient selon le degré d'autonomie des résidents et peuvent inclure des soins d'hygiène ainsi que d'aide à l'alimentation et à la distribution de médicaments.

Les ressources intermédiaires (RI) visent quant à elles les personnes en perte d'autonomie légère ou moyenne nécessitant plus de soins que dans une RPA, mais moins que dans un CHSLD. Ces établissements publics et privés offrent entre autres le service de distribution de médicaments. Les résidences évolutives constituent une autre option. Elles peuvent héberger des personnes autonomes, semi-autonomes, non autonomes et en fin de vie. Ces résidences privées possèdent un permis de CHSLD, ce qui permet aux personnes de demeurer au même endroit quand leur état de santé se détériore. Les milieux mixtes quant à eux regroupent plus

Pour toute correspondance : Caroline Sirois, Faculté de pharmacie, Université Laval, 1050, avenue de la Médecine, Québec (Québec) G1V 0A6, CANADA; Téléphone : 418 656-2131, poste : 412340; Courriel : caroline.sirois@pha.ulaval.ca

d'une ressource privée (RPA, RI ou résidences évolutives) sous un même toit. Ils sont davantage présents en milieu rural afin de fournir une diversité de choix à proximité. Il existe également d'autres types de résidences, comme les coopératives d'habitation ou les organismes sans but lucratif d'habitation, où le résident est autonome et doit gérer lui-même ses médicaments. Enfin, le projet québécois de maisons des aînés et de maisons alternatives, dont les premières ont ouvert leurs portes à l'automne 2022, proposera un nouveau type d'hébergement public pour les personnes âgées en perte d'autonomie requérant plusieurs heures de soins par jour. Offrant une autre option que le CHSLD, ces milieux de vie tenteront de rappeler le domicile et favoriseront l'autonomie et la participation sociale du résident.

La majorité des aînés québécois qui ne vivent pas en CHSLD ont une polypharmacie³. Des polypharmacies complexes sont également présentes chez les résidents des CHSLD⁴. Plusieurs projets ont été menés au Québec pour optimiser l'usage des médicaments dans ces milieux. Le projet Programme d'évaluation de la personnalisation des soins (PEPS) en 2017-2018 a par exemple occasionné une réduction de la polypharmacie et de l'usage des médicaments potentiellement inappropriés chez des personnes âgées en CHSLD⁴. De même, le projet OPUS (optimiser les pratiques, les usages, les soins et les services) a permis d'optimiser l'usage des antipsychotiques dans les CHSLD⁵.

Les pharmacothérapies complexes des aînés en centre d'hébergement entraînent également des enjeux dans la gestion des médicaments. Une étude norvégienne centrée sur les erreurs d'administration des médicaments et les facteurs associés à ces erreurs révélait que la mise en œuvre d'un système de soins centrés sur le patient aidait à diminuer les erreurs d'administration des médicaments⁶. Une autre étude norvégienne se concentrait sur les erreurs dans le circuit du médicament et montrait que les travailleurs devaient prendre conscience des répercussions qu'engendrait la banalisation des interruptions de tâches⁷. Enfin, une étude menée en France a permis d'énoncer les principales causes d'erreurs de médicament : la fatigue, le stress, la précipitation, la charge de travail et l'interruption de tâche⁸. On ne sait toutefois pas dans quelle mesure ces enjeux sont présents dans les résidences privées pour aînés du Québec.

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) s'est penché sur l'encadrement des résidences pour aînés au Québec. Cependant, pour le moment, il n'existe aucune donnée sur les processus d'administration des médicaments dans ces milieux. Avec l'arrivée prochaine des maisons des aînés, il est pertinent d'avoir des connaissances plus étayées sur la gestion des médicaments dans les milieux hébergeant des personnes âgées. Ces maisons favoriseront l'autonomie des résidents et offriront un milieu de vie sans apparence hospitalière. Il devient donc nécessaire de repenser le circuit du médicament, puisque le modèle usuel en CHSLD pourrait ne pas convenir à la mission de privilégier l'autonomie du résident à l'égard de la gestion de ses médicaments. Bien que ces maisons soient des milieux différents des RPA et des RI, en raison notamment de la présence de personnel médical, la connaissance des enjeux liés à la gestion des médicaments dans ces types d'hébergement peut mettre en lumière les aspects à prendre en considération pour les

maisons des aînés et des maisons alternatives. Ainsi, la présente étude avait pour objectif principal de déterminer les pratiques courantes, les obstacles et les facilitateurs entourant la gestion des médicaments dans les milieux de vie pour aînés existants.

Méthode

Il s'agit d'une enquête par questionnaire administré à des représentants de résidences privées. Ce projet a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche de l'Université Laval (n° d'approbation 2021-462/02-02-2022).

Préparation du questionnaire

Une revue de la littérature a permis de mieux comprendre les enjeux entourant l'administration des médicaments dans les milieux hébergeant des aînés partout dans le monde et ainsi cibler les éléments pertinents à inclure dans le questionnaire. Ce dernier a été préparé selon des principes de base reconnus⁹. Le temps de réponse et le type d'analyse nécessaire pour compiler les résultats ont aussi dirigé le choix des questions. Pour avoir une vision plus large et limiter les biais liés à des idées préconçues, des questions ouvertes et des sections *Commentaires* ont été ajoutées. Les premières questions du sondage étaient de nature démographique et visaient à décrire le lieu de travail (type de milieu et de clientèle, région administrative, etc.). Les répondants étaient ensuite interrogés sur la façon dont les médicaments étaient distribués et administrés ainsi que sur les erreurs liées à la chaîne des médicaments dans leur milieu. Les causes et la gestion de ces erreurs ont également été colligées.

Population à l'étude

Les gestionnaires et le personnel clinique des résidences privées (RPA, RI et résidences évolutives) du Québec ont été ciblés. Le recrutement des participants s'est fait en utilisant la liste publique des résidences inscrites au Regroupement québécois des résidences pour aînés (RQRA). Pour être retenue, la personne devait être gestionnaire (toute personne ayant une tâche principalement administrative ou de gestion), pharmacien ou infirmière participant au circuit du médicament d'une résidence privée. Les gestionnaires, pharmaciens ou infirmières travaillant dans un CHSLD n'ont pas été sollicités en raison de la nécessité d'obtenir l'approbation de tous les comités d'éthique régionaux de chaque établissement et des délais imposés par le cadre universitaire du projet.

Administration du questionnaire

Les représentants des résidences privées ont été contactés par courrier électronique (adresse inscrite au registre ou accessible sur le site Web, le cas échéant). Ils ont été invités à répondre au sondage entre le 22 février et le 1^{er} mars 2022 par un lien envoyé par courriel. Le sondage était auto-administré par le logiciel *Microsoft Forms*, qui a été choisi pour garantir la sécurité des données récoltées¹⁰.

Analyse des résultats

Avant l'anonymisation et l'analyse, certaines données ont été extraites et dissociées des résultats, notamment les courriels des participants désirant obtenir une copie du rapport final et le nombre de participants provenant du

même milieu. Par la suite, toute donnée nominative a été retirée. Les proportions ou les médianes (avec les écarts interquartiles) ont été calculées à l'aide du logiciel *Microsoft Excel 365*. Une analyse regroupant les thèmes des réponses à certaines questions courtes a aussi permis de recueillir des informations différentes et complémentaires.

Résultats

Caractéristiques des participants et des résidences

En tout, 781 résidences figuraient au registre du RQRA. Les coordonnées de 759 d'entre elles ont été obtenues, mais le contact a échoué pour 21 (courriel désactivé, boîte pleine, etc.). Le nombre de résidences réellement jointes est donc de 738. De ce nombre, 56 personnes ont répondu au questionnaire, pour un taux de participation de 7,6 %. Le tableau I illustre les caractéristiques des participants. La plupart étaient des gestionnaires (80 %) comptant plus de 10 ans d'expérience (48 %).

La majorité de la clientèle des résidences participantes était semi-autonome (64 %), et la taille médiane pour l'ensemble des résidences était de 69 lits (tableau I). Avec la diminution en autonomie des résidents, on observait une réduction de la taille médiane des résidences. Par ailleurs, le nombre de lits était plus élevé dans les RPA ($n = 75$) et les milieux mixtes ($n = 90$), mais plus faible dans les RI ($n = 29$).

Gestion des médicaments

La majorité (56 %) des résidents autonomes avaient leurs médicaments dans leur chambre, c'est-à-dire sans surveillance, ce qui contraste avec tous les autres statuts fonctionnels. En effet, les résidents semi-autonomes, en perte d'autonomie ou atteints de la maladie d'Alzheimer et autres troubles neurocognitifs se faisaient majoritairement servir leurs médicaments par une autre personne (figure 1).

Environ la moitié des résidences (52 %) adaptaient le type de distribution des médicaments au statut fonctionnel du résident. Parmi celles qui avaient recours au même style de gestion pour toute leur clientèle, on relevait l'utilisation d'un chariot (25 %) ou encore la mise de médicaments sous clé (23 %).

Aucune résidence n'avait opté pour laisser les médicaments dans la chambre de toute sa clientèle. Chez les résidents autonomes, trois méthodes d'administration à divers degrés de surveillance ont été constatées : 1) tous les médicaments dans la chambre, donc aucune surveillance (28 %); 2) tous les médicaments administrés par le personnel (37 %); 3) un mode hybride où la plupart des médicaments sont dans la chambre, mais où certains sont donnés sous surveillance (35 %). La majorité (65 %) des résidences qui utilisaient ce mode hybride avaient ciblé certains médicaments jugés plus risqués (c'est-à-dire pour lesquels les risques d'événements indésirables en cas d'erreur d'administration ou d'abus sont grands) pour l'administration sous surveillance, tels que les narcotiques, les drogues contrôlées et les benzodiazépines. Certaines avaient aussi ciblé d'autres catégories, comme les insulines et d'autres médicaments injectables (29 %). Ainsi, la majorité des résidences (29 résidences, 52 %) surveillait au moins les narcotiques, les drogues contrôlées et les benzodiazépines (figure 3 dans l'annexe).

En tout, 37 résidences sur les 56 sondées (66 %) avaient mis en place un processus de double vérification de l'administration pour au moins une catégorie de médicament et un type de clientèle. Ainsi, les trois quarts (76 %) des résidences ayant un processus de double vérification l'avaient mis en place pour les narcotiques, les drogues contrôlées et les benzodiazépines. Les insulines et autres médicaments injectables faisaient aussi partie des catégories de médicaments ciblés par les processus de double vérification (figure 4 dans l'annexe).

Erreurs d'administration

Sur les 56 répondants, seulement 7 (13 %) ont indiqué n'avoir jamais été témoin d'une erreur dans l'administration d'un médicament. Ces sept répondants avaient un niveau d'expérience dans la moyenne, et leur clientèle principale

Tableau I. Caractéristiques du personnel et des résidences ayant répondu au questionnaire

	Total (<i>n</i> = 56)
Rôle dans le milieu, <i>n</i> (%)	
Gestionnaire	45 (80)
Infirmière-chef	11 (20)
Expérience professionnelle, <i>n</i> (%)	
Moins de 2 ans	4 (7)
De 2 à 5 ans	14 (25)
De 6 à 10 ans	11 (20)
Plus de 10 ans	27 (48)
Région administrative, <i>n</i> (%)	
Chaudière-Appalaches	9 (16)
Capitale-Nationale	8 (14)
Montréal	6 (11)
Laurentides	5 (9)
Mauricie-Centre-du-Québec	5 (9)
Montréal	5 (9)
Autres ^a	18 (32)
Type de résidence, <i>n</i> (%)	
RPA	49 (88)
Ressource intermédiaire	4 (7)
Milieu mixte	3 (5)
Type de clientèle principale, <i>n</i> (%)	
Autonome	6 (11)
En perte d'autonomie	5 (9)
Semi-autonome	32 (57)
Alzheimer ou TNC	13 (23)
Nombre de lits	
Moyenne ± Écart-type	95 ± 86
Médiane (q1; q3)	69 (34; 122)
Taille médiane selon la clientèle principale, Médiane (q1; q3)	
Autonome (<i>n</i> = 6)	150 (95; 220)
En perte d'autonomie (<i>n</i> = 5)	130 (21; 199)
Semi-autonome (<i>n</i> = 32)	69 (36; 118)
Alzheimer ou TNC (<i>n</i> = 13)	38 (19; 71)

Abréviations : RPA : résidences pour personnes âgées; TNC : trouble neurocognitif, q1 : quartile 1; q3 : quartile 3

^a Autres : Les régions suivantes ont été regroupées afin de préserver la confidentialité : Abitibi-Témiscamingue, Bas-Saint-Laurent, Côte-Nord, Estrie, Lanaudière, Outaouais et Saguenay-Lac-Saint-Jean

était des personnes semi-autonomes ($n = 6$) et autonomes ($n = 1$). Les trois principales sources d'erreurs constatées parmi les choix proposés étaient l'interruption de la tâche (63 % des trois premiers choix), le stress (54 %) et la charge de travail (54 %) (figure 2). Le manque de formation du personnel de soins n'était pas un enjeu crucial, le tiers des participants la plaçant en dernière position comme source d'erreurs. L'analyse des commentaires a révélé que le facteur majeur d'erreurs perçu était la réduction de la vigilance du personnel. Certains répondants parlaient entre autres de la diminution de la vigilance lorsque le personnel connaissait bien les résidents.

La quasi-totalité des milieux avait recours à une feuille d'administration des médicaments (FADM) en version papier (80 %), électronique (13 %) ou les deux (4 %) afin de faire le

suivi de l'administration des médicaments. Aucune résidence n'avait recours à un autre moyen, et seulement deux (4 %) n'utilisaient aucun moyen de surveillance de l'administration des médicaments (tableau II).

En cas d'erreurs d'administration, la quasi-totalité (96 %) des résidences avait déjà des politiques et procédures en place dans leur milieu (tableau II). Parmi ces résidences, la majorité (57 %) exigeait uniquement de remplir un rapport d'incident/accident, alors que 33 % ajoutaient un appel au pharmacien, au centre antipoison ou au 811, selon le cas et la disponibilité des ressources. Aussi, la plupart (63 %) des répondants offraient de la rétroaction sous diverses formes à la suite d'une erreur. Certains privilégiaient une réunion d'équipe afin de faire des rappels généraux ou trouver comment améliorer la gestion afin de prévenir de futures erreurs. D'autres

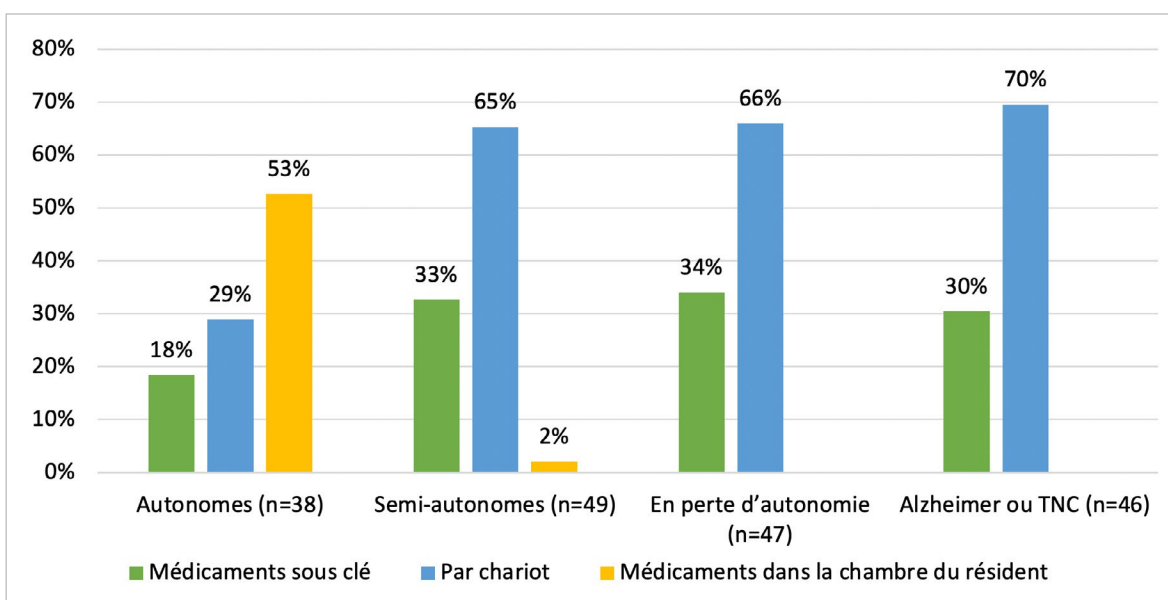


Figure 1. Répartition de la distribution des médicaments selon le type de clientèle

Abréviation : TNC : trouble neurocognitif

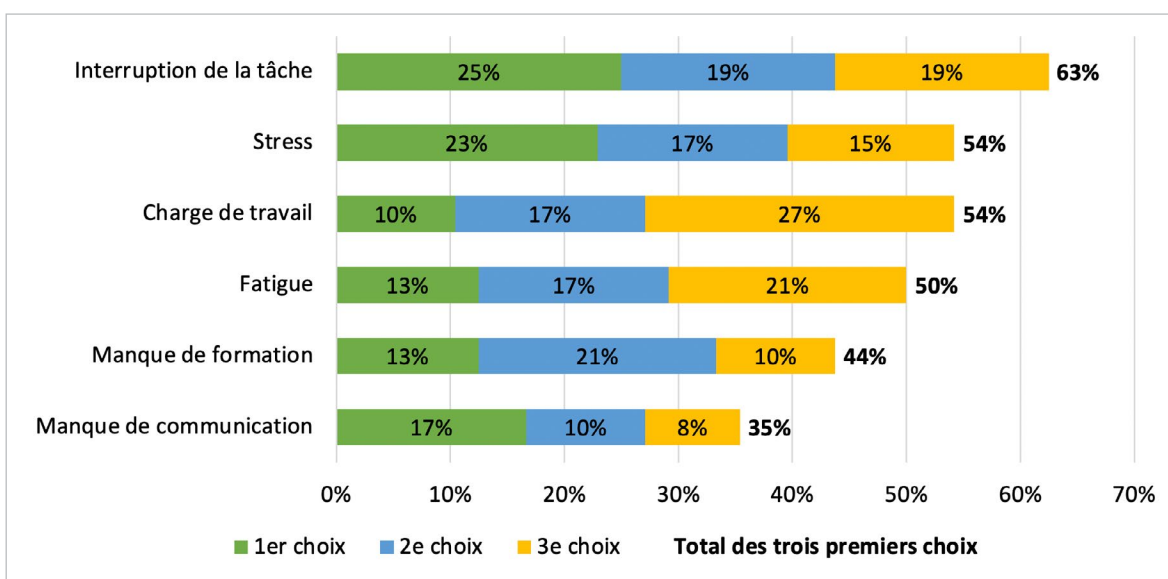


Figure 2. Principales sources d'erreur lors de l'administration des médicaments

Tableau II. Description des politiques et procédures en cas d'erreur d'administration

	Total (n = 56)
Traçabilité de l'administration des médicaments, n (%)	
FADM papier	45 (80)
FADM électronique	7 (13)
FADM papier et électronique	2 (4)
Aucune surveillance	2 (4)
Politiques et procédures déjà en place	
Oui	54 (96)
Non	2 (4)
Types de politique et de procédures existantes, n (%)	
Rapport d'incident/accident uniquement	31 (57)
Rapport d'incident/accident et contact d'une ressource externe ^a	18 (33)
Aucun détail	5 (9)
Rétroaction sur les politiques et les procédures à la suite d'une erreur, n (%)	
Oui	34 (63)
Non	20 (37)
Personne-ressource contactée en cas d'erreur d'administration, n (%)	
Gestionnaire uniquement	13 (23)
Personne responsable des soins uniquement	33 (59)
Gestionnaire et personne responsable des soins	7 (13)
Personne/Ne sait pas	3 (5)

Abréviation : FADM : feuille d'administration des médicaments

^a Une ressource externe désigne la pharmacie de quartier du résident, le centre antipoison ou le 811

choisissaient plutôt une rencontre individuelle en proposant de la formation ou une autre forme de mise à niveau à la personne en cause. Enfin, la personne-ressource était le plus souvent (72 %) la personne responsable des soins (qu'elle soit infirmière-chef, directeur des soins ou autres).

Pistes de solution apportées par les répondants

Une question du sondage invitait les répondants à préciser si des moyens avaient été mis en place dans leur milieu pour améliorer le circuit du médicament et ainsi aider à réduire les erreurs d'administration. Quelques réponses sont revenues à plusieurs reprises, alors que d'autres étaient uniques à un seul milieu.

Pour l'administration des médicaments, la réponse la plus populaire était l'existence ou la mise en œuvre d'une plateforme de FADM électronique (n = 10). Quelques répondants (n = 4) ont mentionné avoir un système d'identification des résidents consistant en une photographie du patient sur le pilulier. Une personne mentionnait inscrire sur chacun des piluliers le numéro de chambre du résident. Le visionnement des caméras de surveillance était possible à une résidence en cas de doute sur l'administration d'un médicament de manière à éviter l'omission ou l'administration en double. Enfin, un répondant a indiqué que les timbres cutanés étaient collés sur une feuille après le retrait pour s'assurer qu'ils avaient bel et bien été enlevés.

Pour les pistes de solution liées au personnel, un répondant a mentionné qu'il tentait de réduire au minimum le nombre d'employés interagissant avec les médicaments dans la résidence. Un autre misait sur le respect d'un ratio

convenable d'employés par nombre de résidents, ce qui avait aidé à diminuer le nombre d'erreurs.

Discussion

Notre enquête montre qu'une surveillance accrue est majoritairement présente pour l'administration des médicaments les plus risqués dans les résidences québécoises privées hébergeant des personnes âgées. Les principales sources d'erreurs d'administration relevées comprennent l'interruption de tâche, le stress et la charge de travail. La presque totalité des milieux sondés avait des politiques et procédures en place en cas d'erreur d'administration.

Il existe peu de données sur les méthodes de gestion du circuit du médicament au Québec, ce qui nous empêche de comparer nos résultats avec ceux d'études préexistantes. Toutefois, les résultats obtenus concordent avec les exigences du ministère de la Santé et des Services sociaux pour la certification des RPA (et avec les normes d'Agrément Canada sur lesquelles elles sont basées) qui prévoient une traçabilité de l'administration des médicaments pour les résidents qui ont demandé ce service ou en ont besoin¹¹. Ainsi, seuls les résidents autonomes (et semi-autonomes dans une seule résidence) avaient parfois leurs médicaments dans la chambre. Autrement, les médicaments étaient soit gardés sous clé (au poste infirmier ou dans la chambre), soit gardés et distribués dans un chariot (parfois verrouillé). De plus, lorsque les résidences décidaient d'utiliser le même style de gestion pour toutes leurs clientèles, elles choisissaient toujours l'option sous clé ou par chariot, qui offrait un certain contrôle sur la prise des médicaments. En outre, les médicaments ciblés pour la surveillance de l'administration correspondaient plutôt bien à ceux que la littérature décrit comme comportant un risque élevé d'usage non optimal, soit les narcotiques, les drogues contrôlées et les benzodiazépines ainsi que les insulines et autres médicaments injectables¹². Étant donné que la clientèle cible du projet de maisons des aînés et de maisons alternatives est très hétérogène, la gestion de la médication devra l'être aussi. Nos résultats montrent qu'environ la moitié des résidences adaptent déjà la gestion des médicaments au statut fonctionnel du résident. Cependant, les résidences séparent généralement les personnes ayant différents statuts fonctionnels (et donc différents services) par étage, aile ou section, alors que le projet de maisons des aînés et de maisons alternatives vise des milieux de vie plus organiques de 12 chambres par aile avec le moins de transitions possible pour les résidents. Une procédure robuste devra, par conséquent, être établie pour surveiller la prise des médicaments des aînés plus dépendants au sein de l'unité, en laissant toutefois cette responsabilité aux autres résidents.

Les principales sources d'erreurs d'administration des médicaments nommées par les répondants font écho aux résultats d'une étude française⁸. Comme dans cette étude, les participants mentionnent l'interruption de la tâche, le stress, la charge de travail et la fatigue. Les résidences privées bénéficient généralement d'un personnel de soins relativement stable, ce qui a déjà été identifié comme facteur favorisant la continuité des soins et réduisant au minimum le risque d'erreur d'administration⁶. Pour l'instant, ce n'est pas toujours le cas au sein du système public québécois, ce

qui rend l'extrapolation de ces résultats aux maisons des aînés et aux maisons alternatives plus difficile. La charge de travail, le stress et la fatigue du personnel peuvent tous être augmentés dans les milieux souffrant d'un grand manque de personnel et d'un haut taux de roulement^{13,14}. C'est pourquoi l'établissement de procédures robustes pour l'administration des médicaments qui tiendront compte de ces conditions est fondamental.

Plusieurs résidences n'utilisaient pas de formulaire pour documenter et éventuellement comptabiliser les erreurs d'administration des médicaments. Parallèlement, des données montrent que quand les gestionnaires prennent des mesures à la suite de ce type de rapport, le personnel est davantage motivé à les remplir systématiquement⁶. Toutefois, l'effet de ces rapports sur les incidents n'a pas été évalué dans cette étude. Les résidences privées sondées consultent peu le pharmacien et les autres services comme le 811 ou le centre antipoison en cas d'erreur d'administration des médicaments. La relative difficulté d'accès à ces ressources en temps opportun, la volonté de ne pas surcharger lesdites ressources pour des cas jugés moins importants et le manque de temps pourraient expliquer le faible recours aux services externes. Or, selon le MSSS et l'INESSS, il serait souhaitable de faire participer davantage le pharmacien à la gestion de la pharmacothérapie et des erreurs d'administration^{15,16}. Cette participation plus poussée des pharmaciens serait bénéfique dans les maisons des aînés et les maisons alternatives où la population cible a souvent une polypharmacie^{17,18}.

La présente étude comporte plusieurs forces. Tout d'abord, le questionnaire contenait plusieurs questions ouvertes qui ont permis aux participants de préciser leurs réponses ou de décrire des situations particulières, révélant un portrait plus détaillé de leur réalité. Une grande partie des participants avaient plus de dix ans d'expérience comme gestionnaire ou personnel de soins de résidence pour aînés. Ils ont eu la chance de voir plusieurs méthodes, politiques et procédures dans le circuit du médicament, ce qui assurait une bonne représentativité de la situation dans les résidences pour aînés du Québec.

L'étude comporte aussi des limites. Les résidences ont été trouvées seulement à partir de la liste du RQRA qui ne contient pas toutes les résidences du Québec. En effet, selon le MSSS, la province compte en tout 1577 RPA¹⁹. En outre, nous n'avons pu interroger aucun représentant de CHSLD, puisqu'une autorisation du comité d'éthique de la recherche de chaque CISSS ou CIUSSS aurait été nécessaire, ce qui était impossible en raison des délais imposés par le cadre universitaire de ce projet. Nous avons évalué le taux de réponse à 7,6 %. Comme cette valeur a été calculée à partir du nombre total de résidences membres du RQRA que nous avons réussi à contacter, qui ne remplissaient sûrement pas tous les critères d'inclusion, ce taux est sans doute sous-estimé. Néanmoins, étant donné qu'il s'agit d'un premier contact avec les représentants des résidences privées pour une étude du genre et que le délai de réponse était court, ce résultat semble acceptable. Le taux de réponse attendu dans les circonstances était de 10 %²⁰. De même, il aurait été pertinent de comptabiliser le nombre de répondants en fonction du nombre de résidences offrant un service de distribution de médicaments, mais cette information n'était

pas facilement accessible pour permettre le calcul. Par ailleurs, le temps nécessaire pour répondre au questionnaire (22 minutes en moyenne), la pénurie de personnel et le recrutement en temps de pandémie ont pu nuire au taux de participation. Malgré l'anonymat offert, les milieux ayant une gestion problématique ont pu avoir eu moins tendance à participer, par gêne ou par manque d'organisation, entraînant ainsi un biais de volontariat. De la même façon, les participants étaient peut-être plus engagés dans leur pratique et auraient pu développer de meilleurs processus de surveillance et de gestion des médicaments.

Néanmoins, notre bassin de répondants était représentatif pour ce qui est de la taille moyenne des résidences privées. En effet, la taille moyenne (en nombre de lits) des résidences des répondants était de 95, alors qu'au Québec, selon les données du RQRA, elle est de 115²¹. Bien qu'on parle davantage de chambre ou d'unité locative dans les RPA, le terme « lit » a été choisi afin de représenter la possibilité qu'il y ait plus d'un lit (donc plus d'un résident) dans une même chambre. La conservation du terme « lit » permet une meilleure estimation de la taille et du nombre de résidents des établissements sondés. La distribution géographique des participants est aussi assez proportionnelle au nombre de résidences dans chacune des régions administratives.

En ce qui a trait aux biais d'information potentiels, la nature de l'emploi des répondants peut avoir influencé la qualité des réponses reçues : l'engagement des participants n'était pas le même dans le circuit du médicament, de sorte que certaines informations ou certains détails ont pu être omis involontairement dans certains cas. Toutefois, il est à remarquer que dans les plus petits milieux, les représentants des RPA avaient parfois plus d'une tâche (p. ex. : gestionnaire, infirmière et personne à tout faire dans son milieu). Par ailleurs, certaines questions manquaient de clarté. Par exemple, la différence entre les clientèles en perte d'autonomie et semi-autonome n'a pas été bien comprise par certains participants. La définition de la gestion des médicaments *Sous clé* ou *En chariot* aurait aussi dû être incluse dans le questionnaire, puisque plusieurs répondants ont interchangeé les deux concepts (p. ex. : certains ont coché *Sous clé*, mais ont ensuite décrit leur méthode comme un chariot qui était verrouillé pendant la nuit). Enfin, cette étude a eu lieu durant la pandémie de COVID-19. Cette situation inédite a pu entraîner des erreurs supplémentaires dues au manque de personnel et des changements dans les manières de travailler.

Cette étude se veut un premier état des lieux de la gestion des médicaments dans les résidences privées hébergeant des aînés au Québec. Si ces différents milieux de vie ne sont évidemment pas identiques aux maisons des aînés et aux maisons alternatives, les informations soulevées demeurent pertinentes pour l'arrivée de ce nouveau concept de milieux de vie où l'autonomie des résidents, notamment potentiellement pour la gestion des médicaments, est prônée.

Conclusion

Nos résultats semblent indiquer que les méthodes de gestion des médicaments ne sont pas uniformes dans les résidences privées pour aînés du Québec. Toutefois, la gestion des médicaments est prise en charge par la majorité des

résidences. Cette étude fournit des données de base pour l'identification des enjeux et le développement de bonnes pratiques dans le circuit du médicament des maisons des aînés et des maisons alternatives, dont les premières ont ouvert leurs portes à l'automne 2022.

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. Caroline Sirois reçoit une bourse salariale junior 2 du Fonds de recherche du Québec-Santé.

Conflits d'intérêts

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

Remerciements

Le projet a été mené dans le cadre des cours Projet d'exploration I (PHA-3111) et II (PHA-3026) du doctorat de premier cycle en pharmacie de la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. Les auteurs remercient les responsables de ces cours ainsi que les répondants au questionnaire pour leur temps et leurs réponses.

Références

1. Ministères fédéral, provinciaux et territoriaux responsables des aînés au Canada. Rapport sur les besoins en logement des aînés. Ottawa : Sa Majesté la Reine du Chef du Canada; 2019. [en ligne] <https://www.canada.ca/content/dam/canada/employment-social-development/corporate/seniors/forum/report-seniors-housing-needs/report-seniors-housing-needs-FR.pdf> (site visité le 20 juin 2022).
2. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Données de la liste d'attente pour une place en centre d'hébergement de soins longue durée (CHSLD) (2016). [en ligne] <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-001637/?date=DESC& sujet=aines& critere=sujet> (site visité le 20 juin 2022).
3. Gosselin E, Simard M, Dubé M, Sirois C. Portrait de la polypharmacie chez les aînés québécois entre 2000 et 2016. Québec : gouvernement du Québec; 2020. [en ligne] https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2679_portrait_polypharmacie_aines_quebecois.pdf (site visité le 20 juin 2022).
4. Garland CT, Guenette L, Kroger E, Carmichael PH, Rouleau R, Sirois C. A new care model reduces polypharmacy and potentially inappropriate medications in long-term care. *J Am Med Dir Assoc* 2021;22:141-7.
5. Excellence en santé Canada. Démarche intégrée pour une utilisation optimale des médicaments en hébergement de soins de longue durée au Québec (OPUS-AP-PEPS) (2022). [en ligne] <https://www.healthcareexcellence.ca/fr/notre-action/tous-les-programmes/utilisation-appropriée-des-antipsychotiques/antipsychotiques-opus-ap/> (site visité le 20 juin 2022).
6. Odberg KR, Hansen BS, Aase K, Wangenstein S. A work system analysis of the medication administration process in a Norwegian nursing home ward. *Appl Ergon* 2020;86:103100.
7. Odberg KR, Hansen BS, Aase K, Wangenstein S. Medication administration and interruptions in nursing homes: A qualitative observational study. *J Clin Nurs* 2018;27:1113-24.
8. Girard S, Hellot-Guersing M, Rivoire B, Derharoutunian C, Gadot A, Jarre C et coll. Face aux erreurs médicamenteuses, quelles sont l'expérience et la perception des professionnels de santé d'un centre hospitalier français ? *Pharmactuel* 2017;50:241-7.
9. Bouletreau A, Chouaniere D, Wild P, Fontana JM. Concevoir, traduire et valider un questionnaire. À propos d'un exemple, EUROQUEST. Paris : Institut national de recherche et de sécurité (INRS), 1999.
10. Microsoft. Where your microsoft 365 customer data is stored (2022). [en ligne] <https://docs.microsoft.com/en-ca/microsoft-365/enterprise/o365-data-locations?geo=All&view=o365-worldwide> (site visité le 20 juin 2022).
11. Institut canadien d'information sur la santé. Utilisation des médicaments chez les personnes âgées au Canada. Ottawa : Institut canadien d'information sur la santé; 2016. [en ligne] https://secure.cihi.ca/free_products/drug-use-among-seniors-2016-fr-web.pdf (site visité le 20 juin 2022).
12. Ministère de la Santé et des Services sociaux, Bellavance A, Bouffard S, Forest A, Fragasso A, Lacroix N et coll. Maison des aînés et alternatives : Document d'orientation. Québec : gouvernement du Québec; 2021. [en ligne] <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2020/20-863-03W.pdf> (site visité le 21 juin 2022).
13. Fontaine P, Laperrière S-O. Les dessous de la pénurie infirmière. *Le Devoir*. 24 août 2021.
14. Rivard M, Fortin M. Des résidences pour personnes âgées à bout de souffle. *Ondio : Radio-Canada*; 7 décembre 2021. [en ligne] <https://ici.radio-canada.ca/ohdio/premiere/emissions/meme-frequence/segments/entrevue/383220/rpa> (écouté le 20 juin 2022).
15. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), Alarie M, David I, Ruest ML. Organisation des soins et services médicaux en milieu d'hébergement et de soins de longue durée. Québec : INESSS; 2022. [en ligne] https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/ServicesSociaux/INESSS_Organisation_soins_CHSLD_EC.pdf (site visité le 21 juin 2022).
16. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Améliorer la prévention des chutes et incidents et accidents liés à la médication: De la stratégie à l'action; volet : Incidents et accidents liés à la médication. Québec : gouvernement du Québec; 2014. [en ligne] <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2014/14-735-03W.pdf> (site visité le 21 juin 2022).
17. Dubé PA, Portelance J, Corbell O, Tessier M, St-Onge M. Drug administration to the wrong nursing home residents reported to the Québec Poison Center: A retrospective study. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:891-5.
18. Institut pour la sécurité des médicaments aux patients du Canada (ISMP). La déprescription : La gestion des médicaments visant à réduire la polypharmacie. *Bulletin de l'ISMP Canada* 2018;18:1-7.
19. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Registre des résidences privées pour aînés (2017). [en ligne] <http://k10.pub.msss.rtss.qc.ca/K10accueil.asp> (site visité le 21 juin 2022).
20. Services publics et Approvisionnement Canada. Normes et lignes directrices sur le taux de réponse (2014). [en ligne] <https://www.tpsgc-pwgsc.gc.ca/rop-por/rapports-reports/comitephone-panelphone/page-06-fra.html> (site visité le 21 juin 2022).
21. Regroupement québécois des résidences pour aînés (RQRA). Répertoire des résidences du RQRA (2022). [en ligne] <https://www.rqra.qc.ca/repertoire-des-residences> (site visité le 21 juin 2022).

Abstract

Objective: To describe different medication management practices in private seniors' residences in Quebec.

Method: An electronic questionnaire with 24 multiple-choice and short-answer questions was sent between February 22 and March 1, 2022 to 759 private residences that are members of the Regroupement québécois des résidences pour aînés. The questions mainly concerned the facilities' and residents' characteristics, the management of medication distribution and administration, and the frequency and management of administration errors. The answers to the multiple-choice questions were analyzed descriptively, and the short answers were summarized by topic.

Results: In all, 56 people completed the survey, which accounts for 7.6% of the facilities surveyed. The administration for the medications at most risk (insulins, injectables, narcotics, controlled drugs, and benzodiazepines) was under increased monitoring. The three main sources of administration errors were task interruption, stress and workload. The vast majority of the facilities (96%) had medication error policies and procedures in place.

Conclusion: The different medication circuit management practices in Quebec's private seniors' residences were described and better understood. Several medication management-related issues were raised.

Keywords: Elderly, medication errors, pharmacotherapy management, Quebec, residences