



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

ANALYSE DESCRIPTIVE DE L'UTILISATION DES ANTIFONGIQUES DANS LES CHU DU QUEBEC (PEDIATRIE)

PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

Analyse descriptive

Le **PGTM** est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



Approuvé par le comité scientifique du PGTM en février 2017

AVIS

Les recommandations émises dans ce document au regard d'un médicament donné sont conformes aux informations scientifiques disponibles au moment de la publication. Toutefois, ces recommandations n'ont aucunement pour effet de remplacer le jugement du clinicien. Les recommandations du PGTM sont faites à titre indicatif et n'engagent aucune responsabilité pouvant résulter de leur utilisation. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de dommages de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation de ces recommandations pour les soins prodigués aux individus ou le diagnostic des maladies.

Le lecteur est prié de prendre note que la version du présent document est à jour au mois de février de l'année 2017. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou retirer les documents qui apparaissent sur son site, suite à la publication de nouvelles données.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
1.1 BUTS ET OBJECTIFS.....	6
1.2 MÉTHODOLOGIE	6
2.1 POPULATION.....	8
3.1 UTILISATION GLOBALE DES ANTIFONGIQUES	10
3.2 CHOIX DE L'ANTIFONGIQUE SELON LES CARACTÉRISTIQUES DU PATIENT.....	11
3.3 JUSTIFICATION DE LA PRESCRIPTION DU PREMIER ANTIFONGIQUE REÇU	12
3.4 INTENTION THÉRAPEUTIQUE À LA PREMIÈRE DOSE D'ANTIFONGIQUE.....	13
3.5 INTENTION THÉRAPEUTIQUE FINALE	15
SECTION 4. AGENTS PATHOGÈNES.....	18
4.1 AGENTS PATHOGÈNES SUSPECTÉS.....	18
4.2 AGENTS PATHOGÈNES IDENTIFIÉS	18
4.3 ORIGINE DES PRÉLÈVEMENTS.....	19
4.4 DIVERS.....	19
4.4.1 INTERACTIONS.....	19
4.4.2 ANTIFONGIQUES AU DÉPART.....	19
SECTION 5. RAISONS ASSOCIÉES AU CHANGEMENT D'ANTIFONGIQUE.....	20
SECTION 6. COMBINAISONS D'ANTIFONGIQUES (SECTION PÉDIATRIQUE).....	21
6.1 TYPES DE COMBINAISONS	21
6.2 RAISONS DE LA COMBINAISON DES ANTIFONGIQUES.....	21
6.3 DURÉE DE LA COMBINAISON D'ANTIFONGIQUES.....	21
SECTION 7. ANALYSE ET COMMENTAIRES – SECTION PÉDIATRIE	22
7.1 POPULATION	22
7.1.1 CONDITIONS SOUS-JACENTES DES PATIENTS.....	22
7.1.2. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS.....	23
7.2 INTENTION THÉRAPEUTIQUE INITIALE (TABLEAU 10).....	23
7.2.1 PROPHYLAXIE	24
7.2.2 TRAITEMENT EMPIRIQUE	26
7.2.3 TRAITEMENT CURATIF	28
7.2.4 SÉQUENCE DE PRESCRIPTION (TABLEAU 6)	29
7.3 INTENTION FINALE (TABLEAUX 16, 17).....	29
7.4 AGENTS PATHOGÈNES (TABLEAUX 19, 20)	30
7.5 DIVERS.....	30
7.5.1. PROPHYLAXIE ORALE AVANT L'INCLUSION DANS L'ÉTUDE.....	30
7.5.2 ANTIFONGIQUES AU DÉPART DE L'HÔPITAL (TABLEAU 22)	30
7.6 RAISONS ASSOCIÉES AUX CHANGEMENTS D'ANTIFONGIQUES (TABLEAU 23).....	30
7.7. COMBINAISONS D'ANTIFONGIQUES (TABLEAUX 24, 25).....	31
SECTION 8. LIMITES DE L'ÉTUDE ET RECOMMANDATIONS.....	32
SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS	34
SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	35
ANNEXE 1 GLOSSAIRE DES ABRÉVIATIONS	38

RÉSUMÉ

Contexte

Les antifongiques sont des médicaments fréquemment utilisés dans les CHU du Québec et les coûts qui y sont associés représentent une part non négligeable des budgets hospitaliers. Il est donc important qu'ils soient utilisés de façon optimale. Par conséquent, le PGTM a procédé à une analyse descriptive, afin de dresser un portrait de leur utilisation.

Méthodologie

Une analyse descriptive rétrospective a été réalisée dans le but de déterminer les indications pour lesquelles les antifongiques sélectionnés sont prescrits dans les CHU, soit : amphotéricine B liposomale, anidulafungine, caspofongine, micafungine, posaconazole, voriconazole.

La période à l'étude s'est échelonnée du 1^{er} avril 2014 au 31 mars 2015.

Résumé des résultats (N=128)

- Un total de 273 antifongiques ont été prescrits à 128 patients pour de la prophylaxie ou un traitement;
- La caspofongine est l'agent qui a été le plus utilisé pour débiter un antifongique (n=83); 56/83 soit 67 % des prescriptions visaient un traitement.
- Lors de diagnostics confirmés ou soupçonnés :
 - le voriconazole (11/15 soit 48 %) est l'agent le plus prescrit lors de l'aspergillose
 - la caspofongine est l'agent le plus utilisé lors de candidoses, de neutropénie fébrile ou de prophylaxie
- 61 % des patients ont reçu un antifongique en traitement de première intention de la candidose, sans avoir reçu au préalable de fluconazole ou d'amphotéricine B lors de prophylaxie;
- Tous les traitements curatifs choisis ont été conformes aux lignes directrices;
- Lors de traitement empirique, il n'a pas été possible de retrouver une information basée sur les lignes directrices expliquant le choix de l'antifongique dans 26 % des cas pour la caspofongine et dans 39 % des cas pour l'amphotéricine B.

Prophylaxie ou traitement à l'initiation de l'antifongique (N=128)*

	Amphotéricine B liposomale	Caspofongine	Micafungine	Posaconazole	Voriconazole
Prophylaxie (n=33)	1 (3 %)	27 (82 %)	0	0 (%)	5 (15 %)
Traitement empirique (n=70)	18 (26 %)	46 (66 %)	1 (1 %)	0 (%)	5 (7 %)
Traitement curatif (n=25)	3 (12 %)	10 (40 %)	0 (%)	0 (%)	12 (48 %)
Aspergillose (n=15)	4 (27 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	11 (73 %)
Candidose (n=18)	2 (11 %)	15 (83 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (6 %)
Neutropénie fébrile (n=33)	6 (18 %)	23 (70 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

* : plusieurs conditions sont possibles pour un même patient

Recommandations du comité scientifique du PGTM

À la lumière des résultats obtenus, les recommandations suivantes peuvent être émises :

- Élaborer et diffuser des critères d'utilisation des antifongiques, basés sur les principales lignes directrices publiées et disponibles en 2016 dans le but de guider les prescripteurs et d'harmoniser les règles d'utilisation des antifongiques dans les CHU;
- Élaborer des algorithmes pour aider à la prise en charge du patient selon sa condition clinique, prioritairement :
 - le traitement de la candidose
Optimiser l'utilisation du fluconazole en première intention en raison de son efficacité et de son coût moindre. S'assurer que le choix de la caspofongine ou de la micafungine en première intention de traitement lors de candidose est nécessaire;
- À la suite de l'implantation de critères et d'algorithmes, valider l'adhésion des cliniciens à ces recommandations par des revues d'utilisation de médicaments;
- Effectuer une recherche de littérature pour comparer les données pédiatriques disponibles sur la caspofongine à celles sur la micafungine, afin de sélectionner l'échinocandine la plus appropriée à la population pédiatrique;
- Veiller à ce que les combinaisons d'antifongiques soient justifiées;
- Veiller à ne pas oublier de remplacer la voie parentérale par la voie orale dès que la condition clinique du patient le permet;
- Améliorer la tenue de dossiers en détaillant dans les notes d'évolution, notamment les informations associées au diagnostic du patient, à l'intention visée et au choix de la thérapie.

SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

1.1 Buts et objectifs

Cette étude a pour but de déterminer les indications pour lesquelles les antifongiques sélectionnés sont prescrits dans les CHU, soit : amphotéricine B liposomale, anidulafungine, caspofongine, micafungine, posaconazole, voriconazole. Le fluconazole et l'itraconazole n'ont pas fait l'objet d'une étude aussi approfondie que les autres antifongiques ciblés, mais certaines de leurs caractéristiques ont tout de même été analysées lorsque cela était jugé utile. L'amphotéricine B déoxycholate n'a pas été retenue pour l'analyse, mais son utilisation a été rapportée quand elle a été prescrite en cours de traitement à un patient inclus dans l'étude.

Objectifs

- Décrire les antifongiques utilisés pendant la période étudiée pour la population adulte sélectionnée dans les centres hospitaliers universitaires du Québec.
- Décrire les antifongiques utilisés pendant la période étudiée pour la population pédiatrique sélectionnée dans les centres hospitaliers universitaires du Québec.
- Décrire l'indication pour laquelle l'antifongique a été prescrit (prophylaxie primaire, secondaire ou traitement empirique ou curatif).
- Décrire la séquence de prescription des antifongiques (première intention de traitement, deuxième, etc.) pour les patients ayant reçu plusieurs antifongiques pour un même épisode.
- Décrire la raison de l'ajout d'un autre antifongique ou du passage à un autre antifongique en cours de traitement (raison du changement d'antifongique).
- Décrire les cultures disponibles pour l'épisode étudié, ou les autres tests diagnostiques (ex. galactomannan, scan, β -D-glucan).

1.2 Méthodologie

Se référer au protocole en annexe

Population

Tous les patients adultes ou pédiatriques, admis dans un CHU et ayant reçu un antifongique pendant la période étudiée étaient admissibles à l'étude.

Les chercheurs voulaient étudier un maximum de 50 dossiers d'adultes et de 50 dossiers pédiatriques par CHU pour chacun des antifongiques sélectionnés pendant la période étudiée, à l'exception de la caspofongine, pour laquelle ce nombre a été augmenté à 75 dossiers en raison de sa très grande fréquence d'utilisation.

Échantillonnage

Si le nombre de patients ayant reçu un antifongique à l'étude dépassait 50, on procédait à un échantillonnage. Les populations adultes et pédiatriques ont été échantillonnées séparément, de même que chacun des antifongiques.

L'échantillonnage a été effectué à l'aide du système informatique de la pharmacie ou de l'hôpital de chacun des CHU (ou autre selon les possibilités locales) en veillant à ce que les patients soient

choisis aléatoirement et répartis de façon à éviter les biais (ex. dossiers sortis pour un seul prescripteur). Ainsi, l'établissement d'une liste de tous les patients (aucune exclusion) ayant reçu chacun des antifongiques étudiés a eu lieu. Par la suite, la formule Excel « aléatoire » a servi à sélectionner le nombre de patients désiré ayant reçu chacun des antifongiques. Cette sélection aléatoire a été établie à l'aide des numéros de dossiers patients.

Période de collecte

La période à l'étude s'est échelonnée du 1^{er} avril 2014 au 31 mars 2015.

Collecte de données

Une collecte de données rétrospective a été effectuée à partir des informations trouvées dans le dossier du patient. Les feuilles de prescription, les notes d'évolution, les résultats de tests de laboratoire ainsi que tout autre document pertinent ont pu être consultés. Un formulaire papier a servi à la colligation des informations recueillies dans les dossiers. Par la suite, la saisie des données a été effectuée localement dans la base de données Access.

Analyse

Les résultats présentés dans ce rapport proviennent de l'analyse des informations saisies par chacun des CHU et rassemblées dans le fichier Access. La population adulte et la population pédiatrique ont été analysées séparément. Les résultats globaux sont présentés dans le rapport du PGTM, mais ils seront analysés localement. Chaque CHU est responsable d'assurer le suivi de ses résultats. Les analyses statistiques descriptives ont été appliquées.

Confidentialité

Les informations anonymisées de chacun des CHU ont été transmises au centre responsable de l'analyse (se référer au protocole de l'annexe 1).

Le rapport public de cette étude ne contient que les données agglomérées des cinq CHU. Chacun des CHU a reçu un rapport individuel contenant ses données, accompagnées des résultats globaux.

Note

Pour désigner les CHU, les appellations ou abréviations suivantes ont été utilisées :

CHUSJ : Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

CHUQc : CHU de Québec - Université Laval

CHUM : Centre hospitalier de l'Université de Montréal

CHUS : Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke

CUSM : Centre universitaire de santé Mc Gill

SECTION 2. DESCRIPTION DE LA POPULATION PÉDIATRIQUE

2.1 Population

Le tableau 1 décrit les caractéristiques générales de la population étudiée. Au total, 128 patients pédiatriques ont été inclus dans cette étude. La proportion de garçons était supérieure à celle des filles. Tous les patients sélectionnés ont été retenus pour l'analyse, quelle que soit l'intention de traitement associée à l'antifongique (1^{re}, 2^e, 3^e, etc.). La population pédiatrique n'a pas permis l'atteinte de la cible de 50 patients par antifongique et par CHU, et ce, pour tous les antifongiques étudiés. L'âge moyen des patients ayant reçu un antifongique était de huit ans. Un faible pourcentage de patients (14 %) se trouvaient à l'unité de soins intensifs lors de la première dose de l'antifongique étudié. Un taux de décès de 13 % est rapporté à la fin de la période de collecte (fin de l'étude), soit au 31 mars 2015. On remarque que 13/16 décès (81 %) sont survenus pendant l'hospitalisation. Le nombre insuffisant de cas nous empêche d'établir une relation entre le nombre d'antifongiques utilisés et la mortalité. La majorité de ces patients, soit 10/13 (77 %) recevait un traitement alors que 3/13 (23 %) recevaient une prophylaxie antifongique avant de décéder. Cependant, on ne peut affirmer que le décès est associé à l'antifongique. Très peu de patients sont allergiques à un antifongique.

Tableau 1. Caractéristiques générales – population pédiatrique (N = 128)

Caractéristiques		n (%)
Sexe	Masculin	71 (55,5 %)
	Féminin	57 (44,5 %)
Âge (ans)	Moyenne	8,16
	Médiane	7,96
	Écart-type	5,47
	Écart	0,08 – 17,9
Poids (kg)	Moyenne	31,7
	Médiane	26,5
	Écart	25,8
Allergie	Oui	4 (3,1 %)
	Non	124 (96,9 %)
	NSP	0
Décès à la fin de l'étude	Oui	16 (12,5 %)
Décès lors de l'hospitalisation	Oui	13 (10,2 %)
Unités de soins	Soins intensifs	18 (14,1 %)
	Autres	110 (85,9 %)

Afin de mieux cerner la population étudiée, les chercheurs ont déterminé les conditions sous-jacentes associées aux principaux facteurs de risques prédisposant à une infection fongique, tels des antécédents de greffe, la présence d'un cancer, etc. Les patients atteints de cancers hématologiques ainsi que les patients greffés présentant un risque particulièrement élevé, ils ont été analysés de façon plus approfondie. Ces conditions cliniques sont détaillées au tableau 2. On note 152 conditions sous-jacentes dans la population totale de 128 enfants. Tous les patients avaient au moins une condition sous-jacente ce qui donne une moyenne de 1,2 (tableau 2).

Tableau 2. Conditions sous-jacentes (N = 128)

Diagnostic	n (%)
Greffe organe solide	11 (8,6 %)
Greffe de cellules souches et GMO	34 (26,6 %)
GVH	4 (3,1 %)
LMA induction	21 (16,4 %)
LMA consolidation	10 (7,8 %)
LLA	23 (18 %)
Leucémie chronique	0
Lymphome	3 (2,3 %)
Myélome	0
Autre cancer	15 (11,7 %)
VIH	0
Diabète	3 (2,3 %)
Fibrose kystique	15 (11,7 %)
Néonatalogie	3 (2,3 %)
Pathologie intestinale	10 (7,8 %)

Tableau 3. Répartition du nombre de conditions sous-jacentes (N = 128)

Nombre	n (%)
0	0
1	69 (53,9 %)
2	44 (34,4 %)
3	12 (9,4 %)
4	3 (2,3 %)

Tableau 4. Conditions sous-jacentes selon l'antifongique

Diagnostic	Amphotéricine B liposomale n = 32*	Caspofongine n = 91*	Micafungine n = 1*	Posaconazole n = 7*	Voriconazole n = 36*
Greffe organe solide	3 (9,4 %)	8 (8,8 %)	0	1 (14,3 %)	4 (11,1 %)
Greffe de cellules souches et GMO	11 (34,4 %)	27 (29,7 %)	0	5 (71,4 %)	9 (25 %)
GVH	2 (6,3 %)	3 (3,3 %)	0	1 (14,3 %)	2 (5,6 %)
LMA induction	8 (25 %)	18 (19,8 %)	0	1 (14,3 %)	6 (16,7 %)
LMA consolidation	6 (18,8 %)	8 (8,8 %)	0	1 (14,3 %)	1 (2,8 %)
LLA	6 (18,8 %)	20 (22%)	0	3 (42,9 %)	3 (8,3 %)
Leucémie chronique	0	0	0	0	0
Lymphome	1 (3,1 %)	3 (3,3 %)	0	1 (14,3 %)	2 (5,6 %)
Myélome	0	0	0	0	0
Autre cancer	1 (3,1 %)	12 (13,2 %)	1 (100 %)	0	4 (11,1 %)
VIH	0	0	0	0	0
Diabète	0	0	0	0	3 (8,3 %)
Fibrose kystique	1 (3,1 %)	2 (2,2 %)	0	0	13 (36,1 %)
Néonatalogie	2 (6,3 %)	1 (1,1 %)	0	0	0
Pathologie intestinale	15 (46,9 %)	7 (7,7 %)	0	0	1 (2,8 %)

*Un même patient peut avoir reçu plusieurs antifongiques durant son hospitalisation. Chaque antifongique n'est décrit qu'une fois par patient. Le pourcentage est calculé sur la population totale ayant reçu l'antifongique en cours d'étude et non sur le total de chacune des conditions. Le « n » de chacun des antifongiques représente le nombre total de patients ayant reçu cet antifongique durant l'étude.

SECTION 3. INTENTION THÉRAPEUTIQUE

3.1 Utilisation globale des antifongiques

Le tableau 5 illustre le nombre d'antifongiques reçus par chaque patient lors de l'épisode de soins. Au total, 273 traitements antifongiques seuls ou combinés ont été administrés à l'ensemble de la population pédiatrique pendant l'étude.

Tableau 5. Nombre* d'antifongiques reçus par patient (N = 128)

Nombre	n (%)
1	54 (42,2 %)
2	35 (27,3 %)
3	22 (17,2 %)
4	10 (7,8 %)
5	2 (1,6 %)
6	2 (1,6 %)
7	3 (2,3 %)

* : un même antifongique peut avoir été utilisé plus d'une fois lors d'un l'épisode de soins prolongé (ex. : fluconazole, caspofongine, amphotéricine B, fluconazole)

Le tableau 6 décrit la répartition de chacun des antifongiques selon la séquence d'utilisation. Il est important de rappeler que l'amphotéricine B déoxycholate n'a pas été retenue pour l'analyse, mais son utilisation a été rapportée si elle a été prescrite en cours de traitement à un patient inclus dans l'étude.

La caspofongine est utilisée en première ou deuxième intention dans plus de 40 % des cas.

- Le fluconazole est utilisé en première intention dans environ 30 % des cas, suivi du voriconazole (16,4 %) et de l'amphotéricine B liposomale (12,5 %).
- Aucun patient n'a reçu d'anidulafungine.
- Un seul patient a reçu la micafungine. Précisons que la micafungine est inscrite dans un seul CHU. Un seul patient a reçu de l'itraconazole.

Tableau 6. Séquence de prescription des antifongiques

Antifongiques	1 ^{er} n = 128	2 ^e n = 74	3 ^e n = 39	4 ^e n = 17	5 ^e n = 7	6 ^e n = 5	7 ^e n = 3
Amphotéricine B liposomale	16 (12,5 %)	11 (14,9 %)	6 (15,4 %)	0	3 (42,9 %)	0	1 (33,3 %)
Caspofongine	53 (41,4 %)	37 (50 %)	8 (20,5 %)	8 (47,1 %)	1 (14,3 %)	3 (60 %)	0
Fluconazole	36 (28,1 %)	14 (18,9 %)	18 (46,2 %)	3 (17,6 %)	1 (14,3 %)	0	1 (33,3 %)
Itraconazole	1 (0,8 %)	0	0	0	0 (0,8 %)	0	0
Micafungine*	1 (0,8 %)	0	0	0	0	0	0
Posaconazole	0	0	1 (2,6 %)	3 (17,6 %)	1 (14,3 %)	2 (40 %)	0
Voriconazole	21 (16,4 %)	11 (14,9 %)	5 (12,8 %)	3 (17,6 %)	1 (14,3 %)	0	1 (33,3 %)
Autres**	0	1 (1,4 %)	1 (2,6 %)	0	0	0	0

* : la micafungine est inscrite au formulaire d'un seul CHU.

** Autres : Un patient a reçu amphotéricine B déoxycholate (no 2); un patient a reçu de la nystatine (no 3); ces deux antifongiques n'ont pas été analysés.

Un même patient peut avoir reçu plusieurs antifongiques durant son hospitalisation (ex. fluconazole, caspofongine, fluconazole). Chaque antifongique n'est décrit qu'une fois par patient. Le pourcentage est calculé sur la population totale ayant reçu l'antifongique en cours d'étude. Le « n » de chacun des antifongiques représente le nombre total de patients ayant reçu cet antifongique durant l'étude selon la séquence décrite.

3.2 Choix de l'antifongique selon les caractéristiques du patient

De l'analyse de certaines caractéristiques des patients au moment d'entreprendre le traitement à l'antifongique, il ressort que :

- Près du quart des patients présentaient une atteinte hépatique (tableau 7);
- Peu de patients présentaient une fonction rénale inférieure à 60 ml/min.;
- Environ 40 % des patients ne présentaient aucune dysfonction rénale et hépatique et étaient hémodynamiquement stables, sans neutropénie au moment d'entreprendre le traitement à l'antifongique. Un peu plus de la moitié des enfants présentaient au moins une caractéristique au moment de la première dose d'antifongique (tableau 9);

Tableau 7 Caractéristiques du patient au début de l'antifongique (N = 128)

Caractéristiques	n (%)
Atteinte hépatique	30 (23,4 %)
Neutropénie	51 (39,8 %)
Instabilité hémodynamique	11 (8,6 %)
Fonction rénale*	
(0-29 ml/min)	1 (0,8 %)
(30-59 ml/min)	6 (4,7 %)
(≥ 60 ml/min)	117 (91,4 %)

* : information non disponible pour 4 patients

Fonction rénale : normale (> 60 ml/min); atteinte modérée (30-59 ml/min); atteinte grave (0-29 ml/min)

- Les échinocandines sont souvent les antifongiques les plus utilisées en première intention, quelles que soient les caractéristiques du patient.

Tableau 8. Caractéristiques du patient à la première dose de l'antifongique étudié

Caractéristiques	Amphotéricine B liposomale n = 22	Caspofongine n = 83	Micafungine n = 1	Posaconazole n = 0	Voriconazole n = 22
Atteinte hépatique	4 (18,2 %)	23 (27,7 %)	0	0	3 (13,6 %)
Instabilité hémodynamique	1 (4,5 %)	10 (12 %)	0	0	0
Fonction rénale*					
0-29 ml/min	1 (4,5 %)	0	0	0	0
30-59 ml/min	3 (13,6 %)	3 (3,6 %)	0	0	0
≥ 60 ml/min	17 (77,3 %)	77 (92,8 %)	1 (100 %)	0	22 (100 %)

* : information indisponible pour un patient du groupe amphotéricine B et trois patients du groupe caspofongine

Fonction rénale : normale (> 60 ml/min); atteinte modérée (30-59 ml/min); atteinte grave (0-29 ml/min)

Tableau 9. Répartition des caractéristiques (N = 128) à la première dose d'antifongique

Nombre	n (%)
0	54 (42,2 %)
1	52 (40,6 %)
2	21 (16,4 %)
3	1 (0,8 %)

3.3 Justification de la prescription du premier antifongique reçu

Certains symptômes, conditions cliniques ou tests diagnostiques relevés dans les dossiers expliquent, au moins en partie, la décision de prescrire un antifongique. Le tableau 10 détaille ces différents éléments.

- Près de 40 % (n = 51) des patients souffraient de neutropénie (d'une durée indéterminée) et 33 d'entre eux avaient une neutropénie fébrile; ils ont tous reçus un traitement.
- Seule la neutropénie était présente chez 18 patients (35 % des neutropénies) au moment de la prescription de l'antifongique. Parmi ceux-ci :
 - 11 patients nécessitaient une prophylaxie
 - Le traitement de deux patients s'expliquait par une culture positive ou la suspicion d'un pathogène;
 - Aucune autre raison n'a été trouvée pour expliquer le traitement antifongique de cinq patients.
- Près du quart des patients présentaient une culture positive au début de l'administration de l'antifongique
- Dans les dossiers de 6,3 % des patients, seule la fièvre a été trouvée parmi les autres critères recherchés.
- Un résultat du test de galactomannan positif a été très peu mentionné dans cette étude.
- Parmi les raisons de la prescription d'un antifongique mentionnées au tableau 10, un seul critère apparaissait dans les dossiers d'un peu plus de la moitié des patients (55 %) alors qu'au moins deux critères apparaissaient dans les dossiers de 44 % des patients.
- Aucun de ces critères n'a pu être trouvé parmi les notes disponibles au dossier d'un seul patient.

Tableau 10. Critères présents lors de la prescription du premier antifongique (N = 128)*

Critères	n (%)	Prophylaxie	Traitement
Neutropénie	51 (39,8 %)	11	40
Neutropénie fébrile	33 (25,8 %)	0	33
Fièvre (nombre total de patients)	57 (44,5 %)	0	57
Fièvre seule (sans association d'autres critères)	8 (6,3 %)	0	8
Galactomannan positif (avant l'antifongique)	1 (0,8 %)	0	1
Imagerie positive	6 (4,7 %)	0	6
Culture positive	31 (24,2 %)	0	31
Autres**	11 (8,6 %)	0	11

* : le n total de chacun des critères excède 128, car un même patient peut avoir présenté plusieurs critères; le % a été calculé en fonction de la population totale et non en fonction du nombre de critères.

** : exemples : patient sous antibiothérapie à large spectre présentant une condition précaire ou une leucocytose, une détérioration clinique, etc.

Lors du début d'un traitement antifongique, retenons que le critère présent diffère selon l'antifongique (tableau 11) :

- Les échinocandines et l'amphotéricine B sont souvent prescrites des patients souffrant de neutropénie ou de neutropénie fébrile;
- Le voriconazole est plus souvent prescrit que l'amphotéricine B ou la caspofongine lorsqu'une culture est positive :
 - 10 patients sur les 12 avaient de l'*Aspergillus*
 - 1 patient avait du *paecilomyces lilacinus*
 - 1 patient avait du *pseudohyphes*

Tableau 11. Critères présents à la première dose selon l'antifongique

Critères n*	Amphotéricine B liposomale n = 22	Caspofongine n = 83	Micafongine n = 1	Posaconazole n = 0	Voriconazole n = 22
Neutropénie n = 51	11(50,0 %)	38 (45,8 %)	1 (100 %)	0	1 (4,5 %)
Neutropénie fébrile n = 33	6 (27,3 %)	26 (31,3 %)	1 (100 %)	0	0
Fièvre n = 57	10 (45,5%)	44 (53 %)	1 (100 %)	0	2 (9,1 %)
Fièvre seule n = 8	2 (9,1 %)	5 (6 %)	0	0	1 (4,5 %)
Galactomannan positif **n = 1	0	0	0	0	1 (4,5 %)
Imagerie positive **n = 6	0	3 (3,6 %)	0	0	3 (13,6 %)
Culture positive **n = 31	5 (22,7 %)	14 (16,9 %)	0	0	12 (54,5 %)
Autres* n = 11	4 (18,1 %)	5 (6,0 %)	0	0	2 (9,1 %)

* % calculé selon le nombre de patients ayant reçu le premier antifongique

** résultat positif disponible avant le début de l'antifongique

† : exemples : atteinte grave avec détérioration respiratoire, suspicion d'atteinte fongique hépatique, de candidose orale et digestive, de fistule bronchopleurale et d'antécédents d'*Aspergillus* pulmonaire, de leishmaniose cutanée, de détérioration chez un patient souffrant de fibrose kystique.

3.4 Intention thérapeutique à la première dose d'antifongique

La description de l'intention thérapeutique à la première dose d'antifongique figure aux tableaux 12, 13, 14 et 15 :

- La mention d'une prophylaxie figure dans le quart des dossiers des patients, alors que celle du traitement à un antifongique apparaît presque dans les trois quart des dossiers;
- On rapporte un traitement empirique dans un peu plus de la moitié des cas;
- La prescription d'un traitement curatif dès le début figure dans environ 20 % des dossiers des patients.

Tableau 12. Prophylaxie ou traitement à la première dose d'antifongique (N = 128)

Intention thérapeutique	n (%)
Prophylaxie primaire	23 (18 %)
Prophylaxie secondaire	9 (7 %)
Prophylaxie ? (primaire ou secondaire)	1 (0,8 %)
Traitement empirique	70 (54,7 %)
Traitement curatif	25 (19,5 %)

Tel que le démontre le tableau 13 :

- La caspofongine est prescrite en traitement empirique dans 55 % des cas et en prophylaxie dans 32 % des cas.
- L'amphotéricine B liposomale est principalement prescrite en traitement empirique;
 - Plusieurs patients étaient neutropéniques (n = 11), fébriles (n = 10) ou les deux (n = 6)
 - On suspectait une aspergillose chez cinq patients
- Le voriconazole est prescrit dans plus de 50 % des cas en traitement curatif;
 - L'aspergillose est la condition la plus souvent nommée (n = 9)
 - 10 patients avaient une culture positive
 - 8 *Aspergillus*, 1 *Rhizopus*, 1 *Paecilomyces* (avec *Candida*)
 - 2 patients avaient une imagerie positive
 - 1 patient avait un galactomannan positif
- Cinq patients ont reçu du voriconazole en traitement empirique.
 - On suspectait une aspergillose chez deux patients
 - On a rapporté une surinfection chez quatre patients qui souffraient de fibrose kystique

Tableau 13. Prophylaxie ou traitement à la première dose selon l'antifongique

Intention thérapeutique	Amphotéricine B liposomale n = 22	Caspofongine n = 83	Micafungine* n = 1	Posaconazole n = 0	Voriconazole n = 22
Prophylaxie primaire	0	21 (25,3 %)	0	0	2 (9,1 %)
Prophylaxie secondaire	0	6 (7,2 %)	0	0	3 (13,6 %)
Prophylaxie (primaire ou secondaire?)	1 (4,5 %)	0	0	0	0
Traitement empirique	18 (81,8 %)	46 (55,4 %)	1 (100 %)	0	5 (22,7 %)
Traitement curatif	3 (13,6 %)	10 (12 %)	0	0	12 (54,5 %)

* : la micafungine est inscrite au formulaire d'un seul CHU.

Les tableaux 14 et 15 décrivent certaines intentions thérapeutiques clairement mentionnées au dossier, associées au traitement à la première dose d'antifongique. Elles ne sont pas nécessairement confirmées. Le « n » représente 52 % des cas (n = 66) et est inférieur à la population totale (N = 128), car l'antifongique peut avoir été prescrit dans une autre intention (ex. prophylaxie, détérioration clinique ou indication non précisée).

Tableau 14. Intention thérapeutique à la première dose d'antifongique pour certains diagnostics ciblés (N = 66)

Intention thérapeutique	n (%)	Prophylaxie	Traitement C : curatif E : empirique
Aspergillose	15 (22,7 %)	0	15 (9 C;6 E)
Candidose	18 (27,3 %)	0	18 (9 C;9 E)
Neutropénie fébrile	33 (50 %)	0	33* (30 E)

* : Trois patients avaient un diagnostic de candidose (associé à une neutropénie fébrile), ce qui a orienté le choix de l'antifongique pour un traitement curatif

À partir du tableau 15, il est possible de ressortir les résultats suivants :

- Concernant les candidoses :
 - 11/18 (61 %) des patients n'ont pas reçu de fluconazole avant l'antifongique prescrit. Parmi ces patients, il n'y a pas de suspicion de *C. Krusei*, ni de suspicion de résistance ou d'allergie, aucune insuffisance hépatique ou interaction documentée.
- Un patient atteint de fibrose kystique a reçu du voriconazole (visée curative) à la fois pour une aspergillose et une candidose.

Tableau 15. Traitement curatif ou empirique à la première dose selon l'antifongique pour certains diagnostics ciblés (N = 66)*

	Amphotéricine B liposomale		Caspofongine		Micafungine		Posaconazole		Voriconazole	
	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E
Aspergillose (n = 15)	0	4	0	0	0	0	0	0	9	2
Candidose (n = 18)	1	1	7	8**	0	0	0	0	1	0
Neutropénie fébrile (n = 30)	0	6	0***	23	0	1	0	0	0	0

* : Plusieurs agents pathogènes peuvent avoir été identifiés pour un même patient OU le diagnostic final n'a pas permis d'identifier un agent pathogène parmi ceux décrits dans le tableau.

** : ajout des agents pathogènes soupçonnés

***Trois patients avaient un diagnostic de candidose (associé à une neutropénie fébrile), ce qui a orienté le choix de l'antifongique pour un traitement curatif. Plusieurs agents pathogènes peuvent avoir été identifiés pour un même patient OU le diagnostic final n'a pas permis d'identifier un pathogène.

T : traitement; C : curatif; E : empirique.

3.5 Intention thérapeutique finale

Concernant l'intention thérapeutique finale :

- Pour 75 % des patients à l'étude, l'intention thérapeutique finale est la même que celle initiale;
- 36 % des patients ont eu un traitement empirique jusqu'à la fin de l'épisode de soins;
- Un nombre supérieur de patients reçoivent un antifongique en prophylaxie;
- Le diagnostic final d'un patient n'a pas été trouvé.

Le tableau 16 décrit la répartition selon l'intention thérapeutique finale.

Tableau 16. Répartition de la prophylaxie ou traitement (N = 128)

	Intention thérapeutique finale n (%)	Intention thérapeutique initiale n (%)
Prophylaxie primaire	23 (18 %)	23 (18 %)
Prophylaxie secondaire	16 (12,5 %)	9 (7 %)
Prophylaxie indéterminée	3* (2,3 %)	1 (0,8 %)
Traitement empirique	46 (35,9 %)	70 (54,7 %)
Traitement curatif	40 (31,3 %)	25 (19,5 %)

* : un patient a commencé une prophylaxie avec du fluconazole puis a développé de la fièvre. Il a été traité empiriquement avec de la caspofongine puis a continué sa prophylaxie avec le fluconazole. Un autre patient a reçu une prophylaxie pour une raison indéterminée du début à la fin.

Le tableau 17 rapporte la description des intentions thérapeutiques finales ciblées (aspergillose, candidose, neutropénie fébrile), telles qu'elles sont inscrites aux dossiers de 40 patients (31 %). Un patient peut avoir plusieurs conditions décrites dans son dossier (ex. candidose et neutropénie fébrile).

Les candidoses ont été définies ainsi :

- Candidose cathéter : confirmation d'une infection du cathéter par un pathogène fongique.
- Candidose autre : comprend toutes les candidoses confirmées ou soupçonnées autres que celles associées à une infection de cathéter.
- Candidose indéterminée : mention de candidose inscrite au dossier du patient, mais sans aucune précision, donc impossibilité de préciser le type de candidose.

La description des traitements contre les aspergilloses et les candidoses est la suivante :

- Traitement empirique : thérapie antifongique pour des patients qu'on soupçonne de souffrir d'une infection fongique en l'absence de preuve microbiologique, histologique, radiologique ou sérologique, et ce, dans le but de traiter précocement une infection invasive dans les populations à risque, tel que le mentionne une note versée au dossier.
- Traitement curatif : thérapie antifongique pour des patients, dont le diagnostic est confirmé par une note au dossier et par des résultats de culture, de laboratoire, de radiologie ou autres (histologie, sérologie). Le traitement est spécialement ciblé pour traiter l'infection définie.
- Près de 10 % des intentions finales représentent des candidoses, et environ 9 % des aspergilloses;
- Dans 92 % des cas d'aspergillose et de candidoses, les intentions thérapeutiques finales visaient un traitement curatif;

Tableau 17. Intentions thérapeutiques finales pour certains diagnostics ciblés (N = 50)*

Diagnostiques	n (%)	Prophylaxie	Traitement C : curatif E : empirique
Aspergillose	11 (8,6 %)	0	11 (10C;1E)
Candidose (cathéter)	0	0	0
Candidose (autre)	13 (10,2 %)	0	13 (12C;1E)
Neutropénie fébrile	26 (20,3 %)	0	26** (23E)

*Plusieurs agents pathogènes peuvent avoir été identifiés pour un même patient OU le diagnostic final n'a pas permis d'identifier un pathogène. **Trois patients avaient un diagnostic de candidose (associé à une neutropénie fébrile) ce qui a orienté le choix de l'antifongique pour un traitement curatif.

Le tableau 18 rapporte la description des intentions thérapeutiques finales selon le dernier antifongique reçu.

Tableau 18. Traitement curatif ou empirique avec le dernier antifongique reçu pour certains diagnostics ciblés (N = 50)

	Amphotéricine B liposomale		Caspofongine		Micafungine		Posaconazole		Voriconazole	
	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E
Aspergillose n = 11	1	0	0	0	0	0	1	0	8	1
Candidose Cathéter n = 0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Candidose autre n = 13*	2	0	6	1	0	0	0	0	3	0
Neutropénie fébrile n = 23	0	4	0**	13	0	1	0	0	0	5

* Afin de respecter le « n » total des intentions thérapeutiques finales, n = 1 avec nystatine (1C)

Un même patient peut avoir été infecté par plusieurs agents pathogènes.

**Trois patients avaient un diagnostic de candidose (associé à une neutropénie fébrile), ce qui a orienté le choix de l'antifongique pour un traitement curatif

C : curatif; E : empirique

SECTION 4. AGENTS PATHOGÈNES

4.1 Agents pathogènes suspectés

Lors de la prescription d'un antifongique :

- 35 agents pathogènes étaient suspectés d'affecter les 128 patients;
- 8,6 % de ces pathogènes étaient de l'*Aspergillus*;

4.2 Agents pathogènes identifiés

- Aucun agent pathogène n'a été identifié chez 61,7 % des patients, avant, pendant ou après la prescription de l'antifongique (tableau 19);
- Lorsque la culture est positive, il n'y a souvent qu'un seul pathogène (82 %);
- On rapporte 31 antifongigrammes détaillant des sensibilités aux antifongiques, et six antifongigrammes détaillant des résistances.
- L'identification de l'agent pathogène démontre que le *Candida* et l'*Aspergillus* représentent respectivement 68 % et 23 % des cas. Parmi les *Candida* isolés, le *C.albicans* est le plus fréquent, tel que le démontre le tableau 20.

Tableau 19. Identification de l'agent pathogène (culture) en fonction du moment de la prescription du premier antifongique reçu

Disponibilité	N = 128 (%)
Avant	18 (14,1 %)
Après	22 (17,2 %)
Le jour même	9 (7 %)
Aucune	79 (61,7 %)

Le tableau 20 décrit les agents pathogènes isolés. Plusieurs agents pathogènes peuvent avoir été isolés dans un même prélèvement.

Tableau 20. Description des agents pathogènes isolés

Pathogènes	N = 64 (%)
<i>C. albicans</i>	20 (32,3 %)
<i>C. parapsilosis</i>	8 (12,9 %)
<i>C. glabrata</i>	4 (6,5 %)
<i>C. krusei</i>	3 (4,8 %)
<i>C. tropicalis</i>	0
<i>Candida</i> souche indéterminée	0
<i>Candida</i> autre	7 (11,3 %)
Levures autres que <i>Candida</i>	2 (3,2 %)
<i>Aspergillus</i>	14 (22,6 %)
Champignons autres qu' <i>Aspergillus</i> ou <i>Candida</i> *	6 (9,7 %)

* : *Pseudohyphes*, *Scopulariopsis*, *mucorales*, *Leishmania*, *Rhizopus*, *Paecilomyces*

4.3 Origine des prélèvements

Les détails de l'origine des échantillons prélevés et mis en culture sont décrits au tableau 21.

Tableau 21. Origine du prélèvement

Site	N = 66 (%) Culture
Sang	25 (37,9 %)
Urine	12 (18,2 %)
Lavage broncho-alvéolaire	10 (15,2 %)
Expectoration	9 (13,6 %)
Ponction d'abcès	1 (1,5 %)
Ne sait pas	2 (3 %)
Autres	7 (10,6 %)

4.4 Divers

4.4.1 Interactions

Au total, huit patients (6,3 %) ont été affectés par huit interactions notées au dossier. En plus de ces huit patients, les prescripteurs ont dû modifier le choix de l'antifongique en cours de deux patients en raison d'une interaction.

4.4.2 Antifongiques au départ

Au congé de l'hôpital, 52 (40,6 %) patients ont reçu une prescription d'antifongique. Le tableau 22 décrit les antifongiques prescrits au départ du patient.

- Le fluconazole et le voriconazole sont les antifongiques le plus souvent prescrits au départ;
- 5 patients ont reçu un antifongique IV à domicile;
- 31, soit 60 % des patients qui ont poursuivi un traitement antifongique à domicile avaient reçu un antifongique IV jusqu'au moment de quitter l'hôpital.

Tableau 22. Antifongique prescrit au congé

Antifongiques	N= 52
Amphotéricine B IV	3 (5,8 %)
Caspofongine IV	2 (3,8 %)
Fluconazole PO	21 (40,4 %)
Fluconazole IV	0
Micafungine IV	0
Posaconazole PO	4 (7,7 %)
Voriconazole PO	20 (38,5 %)
Voriconazole IV	0
Itraconazole PO	2 (3,8 %)

SECTION 5. RAISONS ASSOCIÉES AU CHANGEMENT D'ANTIFONGIQUE

Les raisons justifiant le passage d'un antifongique à un autre lors de l'épisode de soins figurent au tableau 23. Le pourcentage indiqué dans ce tableau correspond au nombre total de raisons (N = 157) et non à la population participant à l'étude (N = 128).

- La réponse jugée insatisfaisante ou le passage de la voie IV à PO sont les raisons les plus fréquentes pour lesquelles un patient a changé d'antifongique. Chacune des deux raisons représente approximativement 20 % des changements.
- Les 21 antifongiques ayant été remplacés en raison d'un effet indésirable ou d'une intolérance se répartissent ainsi :
 - 11 fluconazole
 - 6 amphotéricine B
 - 3 voriconazole
 - 1 caspofongine

Tableau 23. Raisons associées au changement d'antifongique

Raisons	N = 157* (%)
Passage de la voie IV à PO	29 (18,5 %)
Réponse jugée insatisfaisante	28 (17,8 %)
Effets indésirables ou intolérance à l'antifongique	21 (13,4 %)
Résultats de laboratoire	19 (12,1%)
Ajout en combinaison	8 (5,1 %)
Interaction médicamenteuse	2 (1,3 %)
Insuffisance rénale	1 (0,6 %)
Patient NPO	0
Inconnue	18 (11,5 %)
Autres**	31 (19,7 %)

* : N = 157 correspond aux raisons associées à un changement d'antifongique

** : raisons multiples (ex. fin du traitement et passage à prophylaxie (ou vice-versa), passage de PO à IV, spectre recherché différent, diagnostic modifié, etc.)

SECTION 6. COMBINAISONS D'ANTIFONGIQUES (SECTION PÉDIATRIQUE)**6.1 Types de combinaisons**

Des 128 patients ayant participé à l'étude :

- Neuf ont reçu une combinaison d'antifongiques (7 %).
- Un patient ayant reçu une combinaison est décédé pendant la période étudiée.
- Les combinaisons d'antifongiques les plus fréquentes sont : le voriconazole associé à l'amphotéricine B liposomale et la caspofongine associée au voriconazole.
- Cinq patients ont reçu une combinaison d'amphotéricine B avec un antifongique « azolé ».

Le tableau 24 détaille les différentes combinaisons utilisées dans l'étude.

Tableau 24 : Types de combinaison

Antifongiques combinés	N = 9 (%)
Amphotéricine B liposomale - Posaconazole	1 (11,1%)
Amphotéricine B liposomale - Voriconazole	4 (44,4 %)
Amphotéricine B liposomale - Caspofongine	1 (11,1 %)
Caspofongine - Voriconazole	3 (33,3 %)

6.2 Raisons de la combinaison des antifongiques

- L'indication la plus fréquente d'une combinaison d'antifongiques pour plus de 40 % des patients est une réponse insatisfaisante avec un seul antifongique.
- L'aspergillose est le diagnostic le plus souvent impliqué dans la combinaison amphotéricine B et voriconazole, et elle touche les $\frac{3}{4}$ des patients.
- La combinaison caspofongine et voriconazole s'explique dans un cas pour traiter l'aspergillose.

Le tableau 25 mentionne les raisons de l'association de deux antifongiques, rapportées dans l'étude.

Tableau 25. Raisons de la combinaison

Raisons	N = 9 (%)
Réponse insatisfaisante avec un antifongique*	4 (44,4 %)
Première intention de traitement empirique pour suspicion d'aspergillose	2 (22,2 %)
Présence d'un pathogène avec sensibilité réduite	0
Autres**	3 (33,3 %)

*Réponse insatisfaisante : traitement curatif pneumonie *Candida* et aspergillose (1), traitement curatif aspergillose

(1), traitement curatif mucor(1), traitement empirique neutropénie fébrile(1)

**autres : antécédents plusieurs infections, première intention prophylaxie transplantation, plusieurs pathogènes (*Aspergillus* et *Rhodotorula*)

6.3 Durée de la combinaison d'antifongiques

La durée moyenne de la combinaison d'antifongiques est de 19 jours par patient et varie entre 1 et 63 jours, avec une médiane à 32 jours.

SECTION 7. ANALYSE ET COMMENTAIRES – SECTION PÉDIATRIE

Les antifongiques sont des médicaments fréquemment utilisés dans les CHU du Québec, et les coûts qui y sont associés représentent une part non négligeable des budgets hospitaliers. Il est donc important qu'ils soient utilisés de façon optimale. Le PGTM a donc procédé à une analyse descriptive, afin de dresser un portrait de leur utilisation. En 2008, le PGTM avait déjà procédé à une étude sur les antifongiques intraveineux. Des comparaisons avec les résultats obtenus à l'époque et ceux d'aujourd'hui ne pourront être faites, en raison de l'évolution des pratiques et de l'arrivée de nouveaux médicaments.

Les lignes directrices publiées sur l'utilisation des antifongiques en pédiatrie contiennent pour la plupart des recommandations extrapolées des données concernant les adultes. L'analyse des résultats de cette étude a donc été orientée en fonction des recommandations visant les adultes chaque fois que des données pédiatriques n'étaient pas disponibles.

Cette analyse descriptive de la consommation des antifongiques systémiques récents a le mérite de mettre en évidence :

- La diversité des indications d'utilisation de ces produits en pédiatrie avec schématiquement la détermination de deux populations distinctes de patients :
 - o Les immunocompromis, qui reçoivent majoritairement ces produits en traitement empirique, sans identification microbiologique, en fonction de lignes directrices spécifiques à cette population;
 - o Les immunocompétents (ex. : nouveau-nés, fibrose kystique) qui reçoivent souvent ces produits en traitement curatif, après identification microbiologique, selon des lignes directrices spécifiques à cet agent infectieux;
- L'importance de la consommation de la caspofongine, dont on peut se demander si elle n'est pas prescrite pour remplacer le fluconazole.

De ce fait, il serait souhaitable d'obtenir une analyse séparée des données de ces populations pour tenter de mettre en lumière les raisons qui mènent à l'utilisation spécifique de ces produits.

7.1 Population

7.1.1 Conditions sous-jacentes des patients

Les résultats de la population pédiatrique démontrent que les patients pouvant bénéficier des antifongiques systémiques autres que le fluconazole sont très diversifiées (ex. greffes de cellules souches, leucémie myéloïde aiguë, greffe d'organe solide, fibrose kystique, nouveau-nés) et souvent très malades avec un taux de décès de 10 %. La médiane d'âge est de 8 ans, et l'écart entre les âges s'étend de 30 jours à 17,9 ans, ce qui démontre la diversité des pathologies de la population pédiatrique. Une proportion plus grande de garçons (56 %) participait à l'étude, sans que rien ne puisse l'expliquer. On note une immunosuppression sous-jacente chez au moins 38 % des patients (greffe d'organe solide, greffe de cellules souches, GMO ou GVH).

7.1.2. Caractéristiques des patients

Les différents paramètres biologiques, tels que la fonction rénale, la formule sanguine, la fonction hépatique, etc. du patient sont importants à prendre en considération lors du choix d'un antifongique. Environ 40 % des patients ne présentaient aucune dysfonction rénale ni hépatique, ils étaient hémodynamiquement stables, sans neutropénie au moment de l'instauration de l'antifongique. À la première dose d'antifongique, environ 58 % des patients avaient au moins une caractéristique pouvant influencer le choix du médicament. On peut constater que 40 % des patients souffraient de neutropénie lors du début de la prise de l'antifongique. Finalement, environ 5 % de la population souffrait d'insuffisance rénale modérée à grave, et 23 % présentait une atteinte hépatique.

On peut également ajouter que les patients souffrant d'une atteinte hépatique ont également reçu en majorité de la caspofongine (77 %) en première intention.

7.2 Intention thérapeutique initiale (tableau 10)

La présence de fièvre (45 %), de neutropénie (40 %) ou un résultat de culture positif (24 %) sont parmi les principales conditions notées au début de la prise d'un antifongique. La fièvre seule, sans qu'aucun autre critère associé n'ait été identifié, a été rapportée chez 6 % des patients ayant reçu un antifongique. Pour ces derniers, il n'a pas été possible de connaître l'intention exacte du traitement. Il est possible que certains patients aient eu une fièvre persistante, alors qu'ils recevaient une antibiothérapie à large spectre. Puisque cette information n'a pas été systématiquement colligée dans tous les CHU, il n'est pas possible de vérifier cette hypothèse.

Le traitement empirique (55 %) est l'intention première la plus fréquente, suivi du traitement curatif (20 %) puis de la prophylaxie primaire (18 %).

7.2.1 Prophylaxie

L'analyse des résultats sur la prophylaxie est basée sur les principales lignes directrices publiées et en vigueur en 2014-2015 (période étudiée), tel que le résume le tableau suivant.

Adulte	INESSS Prévention des infections fongiques ^{1,2}	IDSA 2010 Patients neutropéniques avec cancer ³	IDSA 2008 Traitement de l'aspergillose ⁴	IDSA 2009 Prise en charge de la candidose ⁵
Voriconazole		- Prévention des infections invasives à <i>Candida</i> chez les patients allogreffés avec leucémie aigüe (AI) - Prophylaxie secondaire chez les personnes allogreffées ou autogreffées (AIII)		
Posaconazole	Chez les personnes ayant développé une neutropénie à la suite d'une chimiothérapie pour traiter une LMA ou un SMD. (2008) ¹	- Prévention des infections invasives à <i>Candida</i> chez les patients allogreffés avec leucémie aigüe (AI) - Prévention de l'aspergillose invasive chez les patients atteints de LMA ou SMD (BI)	Prévention de l'aspergillose invasive chez (AI): - Patients allogreffés avec GVH - LMA ou SMD neutropéniques	- Greffe de cellules souches avec neutropénie (AI) - Chez les personnes ayant développé une neutropénie à la suite d'une chimiothérapie (AI)
Caspofongine		Prévention des infections invasives à <i>Candida</i> chez les patients allogreffés avec leucémie aigüe (AI)		Chez les personnes ayant développé une neutropénie à la suite d'une chimiothérapie (BII)
Micafungine	Chez les personnes qui subiront une transplantation de cellules souches hématopoïétiques; (2008) ²	Prévention des infections invasives à <i>Candida</i> chez les patients allogreffés avec leucémie aigüe (AI)	Prévention de l'aspergillose invasive en remplacement du posaconazole	Greffe de cellules souches avec neutropénie (AI)
Anidulafungine				
Amphotéricine B liposomale				Greffe organe solide : - Foie (AI) - Pancréas (BII) - Intestin (BIII)
PÉDIATRIE				
ESCMID 2012 Lignes directrices Candida (enfant et néonatalogie) ^{1P}	Néonatalogie (prophylaxie): <ul style="list-style-type: none"> • fluconazole (AI) Enfant (prophylaxie) : <ul style="list-style-type: none"> • fluconazole (AI), voriconazole (AI), micafungine (AI) • itraconazole (BII), posaconazole (BII) Approche similaire aux recommandations pour les adultes			

La prophylaxie est l'intention qui prévaut au début de l'administration d'un antifongique à 25 % des patients, alors qu'elle représente 33 % des intentions finales. Cette augmentation pourrait s'expliquer par la condition clinique du patient, qui peut nécessiter

d'abord un traitement pour une durée déterminée, puis une prophylaxie à la suite de ce traitement.

Cette analyse démontre que, lorsqu'un traitement antifongique a une visée prophylactique (tableau 13), la caspofongine est l'antifongique le plus souvent utilisé (82 %), suivie du voriconazole. Lors de prophylaxie secondaire, le voriconazole est utilisé lorsqu'on suspecte ou détecte la présence d'*Aspergillus* (n = 3). Une sous-analyse permet de constater que, sur un total de 33 prophylaxies (27 caspofongine, 5 voriconazole, 1 amphotéricine B), 13 patients (12 caspofongine et 1 amphotéricine B) ont reçu du fluconazole au préalable.

Concernant la caspofongine (n = 27):

- Dans le tiers des cas, elle s'utilise en prophylaxie, et en très grande majorité (78 %) en prophylaxie primaire;
- Concernant la prophylaxie primaire (n = 21) :
 - C'est pour les patients ayant subi une GMO (n = 11) que cet agent est le plus prescrit, cela représente 52 % des cas, puis viennent les patients atteints de LMA (n = 4, 19 %) ou de LLA (n = 5, 24 %);
 - 11 patients (52 %) ont reçu du fluconazole avant la caspofongine;
- Concernant la prophylaxie secondaire (n = 6), un seul patient (17 %) a reçu du fluconazole avant la caspofongine.
- L'atteinte hépatique est la principale caractéristique présente lors de la prescription de caspofongine (n = 11, 41 %) pour une prophylaxie, suivie de la neutropénie (n = 9,33 %);

7.2.2 Traitement empirique

L'analyse des résultats concernant le traitement empirique est basée sur les principales lignes directrices publiées et en vigueur en 2014-2015, et est résumée dans le tableau suivant.

ADULTE	INESSS Prévention des infections fongiques ^{1,2}	ESMO 2010 Neutropénie fébrile	IDSA 2010 Patients neutropéniques	IDSA 2008 Traitement de l'aspergillose	IDSA 2009 Prise en charge de la candidose
Voriconazole	Des données scientifiques supplémentaires sont nécessaires pour définir le rôle de ce médicament pour le traitement empirique des neutropénies fébriles (2005)	Suspicion d'aspergillose (AI)	Patients neutropéniques fébriles déjà sous fluconazole (BIII)	Patients neutropéniques toujours fébriles (AI)	Candidose invasive chez patients neutropéniques (BI)
Posaconazole					
Caspofongine	Patients neutropéniques fébriles si intolérance ou contre-indication au fluconazole et Ampho. B (2005)	Patients neutropéniques fébriles déjà sous azole ou connu colonisés par <i>Candida non albicans</i> (AI)	Patients neutropéniques fébriles déjà sous fluconazole (BIII)	Patients neutropéniques toujours fébriles (AI)	Candidose invasive chez patients non neutropéniques (BIII)
Micafungine					Candidose chez patients non neutropéniques (BIII)
Anidulafungine					Candidose chez non neutropénique (BIII)
Amphotéricine B liposomale	Patients neutropéniques fébriles	- Suspicion d'aspergillose (AI) - Patients neutropéniques fébriles déjà sous azole ou connu colonisé par <i>Candida non albicans</i> (AI)	Neutropénie fébrile déjà sous fluconazole (BIII)	Patients neutropéniques toujours fébriles (AI)	- Candidose chez patients non neutropéniques (BIII) en remplacement de la fluconazole et des échinocandines - Candidose invasive chez patients neutropéniques (BI)
PÉDIATRIE					
J Clin Oncology, 2012 Lignes directrices (pédiatrie) Neutropénie fébrile ^{2P}	Enfant neutropénique fébrile : <ul style="list-style-type: none"> • Caspofongine ou • Amphotéricine B liposomale (AI) Approche similaire aux recommandations pour les adultes				
ESCMID 2012 Lignes directrices <i>Candida</i> (enfant, néonatalogie) ^{1P}	Néonatalogie: <ul style="list-style-type: none"> • Amphotéricine B deoxycholate ou liposomale (BII) • Fluconazole si le patient ne l'a pas reçu avant (BII) • Micafungine (BII) • Caspofongine (CII) Enfant : <ul style="list-style-type: none"> • Amphotéricine B liposomale (AI); amphotéricine B déoxycholate (BII) • Caspofongine (AI) • Fluconazole (BII) Approche similaire aux recommandations pour les adultes				

Les échinocandines (n = 47) et l'amphotéricine B (n = 18) sont des antifongiques souvent utilisés pour le traitement empirique (tableau 13). Peu de patients ont reçu du voriconazole (n = 5) en traitement empirique.

Caspofongine (tableaux 13 et 15)

Selon l'INESSS, la caspofongine est reconnue pour le traitement empirique d'un patient ayant une neutropénie fébrile, s'il est intolérant ou a une contre-indication au fluconazole et à l'amphotéricine B. Cependant, cette indication n'a pas été révisée depuis 2005. Comme le démontre le tableau ci-dessus, d'autres lignes directrices plus récentes approuvent l'utilisation moins restrictive de la caspofongine (ex. aucun essai avec l'amphotéricine B ou même le fluconazole pour traiter la candidose invasive du patient non neutropénique).

Si on analyse le cas des patients ayant reçu la caspofongine en traitement empirique (n = 46), on voit que 34 d'entre eux avaient reçu un ou plusieurs diagnostics ciblés:

- 26 patients avaient un diagnostic de neutropénie fébrile, et pour trois d'entre eux, on soupçonnait une aspergillose. Parmi ces 26 patients, 14 ont reçu du fluconazole avant la caspofongine;
- On soupçonnait une aspergillose chez 3 patients;
- On soupçonnait une candidose chez 7 patients.

Ainsi, il a été possible de justifier l'usage de la caspofongine pour 74 % des patients, mais pour 12 patients (26 %), il n'a pas été possible de trouver cette information.

Micafungine (tableau 15)

Concernant la micafungine, un seul patient en a reçu pour un traitement empirique de neutropénie fébrile.

Voriconazole (tableaux 13 et 15)

Concernant le voriconazole en traitement empirique (n = 5) les recommandations québécoises ne semblent pas avoir été révisées depuis 2005. Comparativement, les lignes directrices européennes et américaines font une plus grande place au voriconazole en traitement empirique. Une analyse des cinq patients révèle que :

- Quatre patients souffraient de fibrose kystique, et on soupçonnait que deux d'entre eux avaient une aspergillose.

Ainsi, il a été impossible de justifier l'usage du voriconazole pour 3 patients, et aucune autre information n'était disponible pour deux patients atteints de fibrose kystique.

Amphotéricine B (tableaux 13 et 15)

Si on analyse le cas des patients ayant reçu l'amphotéricine B en traitement empirique (n = 18), on voit que 11 d'entre eux avaient reçu un ou plusieurs des diagnostics ciblés:

- Six patients présentaient une neutropénie fébrile, et on soupçonnait une aspergillose chez l'un d'eux; deux avaient reçu du fluconazole au préalable;
- On soupçonnait une aspergillose chez quatre patients;
- On soupçonnait une candidose chez un patient.

Ainsi, il a été possible de justifier l'usage de l'amphotéricine pour 61 % des patients, mais pour sept patients (39 %), il n'a pas été possible de trouver cette information.

7.2.3 Traitement curatif

L'analyse des résultats portant sur le traitement curatif est basée sur les principales lignes directrices publiées et en vigueur en 2014-2015 et est résumée dans le tableau suivant.

En début de traitement, seulement 20 % de la population étudiée voit son traitement curatif confirmé par un diagnostic.

	INESSS Prévention des infections fongiques ^{1,2}	IDSA 2010 Patients neutropéniques	IDSA 2008 Traitement de l'aspergillose	IDSA 2009 Prise en charge de la candidose
Voriconazole	- candidémie chez patients non neutropéniques en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication au fluconazole et à l'amphotéricine B (2006) - Aspergillose invasive (2008)		Aspergillose invasive (AI)	- Candidémie non neutropénique (AI) - Candidémie neutropénique si couverture champ. en plus (BIII) - candidose orophar. (BII) ou œsophagienne. (AIII)
Posaconazole	- Refus candidose oropharyngée (2008) - aspergillose invasive en cas d'échec, intolérance ou contre-indication à tx de première intention (2008)		Aspergillose invasive alternative	Candidose orophar. (AI) ou œsophagienne (AIII)
Caspofongine	- aspergillose invasive si échec, intolérance ou contre-indication au tx de première intention (2008) - candidoses invasives ou œsophagienne en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication au fluconazole (2008)		Tx sauvetage pour aspergillose invasive (BII)	- Candidémie non neutropénique (AI) - candidémie neutropénique (AII) - candidose orophar. ou œsophagienne. (BII)
Micafungine	candidose invasive en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication au fluconazole (2008)			- Candidémie non neutropénique (AI) - candidémie neutropénique (AII) - candidose orophar. ou œsophagienne. (BII)
Anidulafungine	Refus candidose invasive (2008)			- Candidémie non neutropénique (AI) - candidémie neutropénique (AIII) - candidose oropharyngée ou œsophagienne. (BII)
Amphotéricine B liposomale	Aspergillose invasive Candidémie (les avis des autres ATF sont comparés à amphotéricine B en 1 ^{re} intention) ne pas inscrire mais garder en tête...		Aspergillose invasive alternative	- Candidémie non neutropénique (AI) - candidémie neutropénique (AII) - candidose œsophagienne (BII)
PÉDIATRIE				
ESCMID 2012 Lignes directrices Candida (enfant, néonatalogie) ^{1P}	<p>Néonatalogie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amphotéricine B deoxucholate ou liposomale (BII) • Fluconazole si le patient ne l'a pas reçu avant (BII) • Micafungine (BII) • Caspofongine (CII) <p>Enfant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Premiers choix : échinocandines <ul style="list-style-type: none"> ▪ Caspofongine (AI) ▪ Micafungine (AI) ▪ Anidulafungine (BII) <p>Autres options:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amphotéricine B liposomale (AI) • Fluconazole (BI); pourrait être un choix raisonnable en première intention si patient hémodynamiquement stable et absence de résistance au Candida. • Voriconazole (BI) <p>Approche similaire aux recommandations adultes</p>			

Aspergillose (n = 9, tableau 15)

Lorsqu'un antifongique est prescrit en première intention de traitement curatif d'aspergillose, le voriconazole a toujours été le premier antifongique.

Ce choix est appuyé par l'ensemble des lignes directrices.

Candidose (n = 9, tableau 15) :

Lorsqu'un antifongique est prescrit en première intention de traitement curatif de candidose, la caspofongine est majoritairement prescrite (78 %, n = 7), suivie du voriconazole et de l'amphotéricine B, ces derniers ayant servi à traiter chacun un seul patient (11 %). Le patient ayant reçu du voriconazole avait à la fois une culture confirmée d'*Aspergillus* et de *Candida*. Quant au patient ayant reçu de l'amphotéricine B, il s'agissait d'un bébé hospitalisé en néonatalogie. Une hémoculture avait révélé un *C. glabrata* pour lequel une sensibilité à tous les antifongiques était rapportée. Cependant, en néonatalogie, il est important de prendre en considération le risque d'atteinte du système nerveux central. L'amphotéricine B est un agent recommandé dans cette situation.

Tous les choix sont appuyés par des lignes directrices.

7.2.4 Séquence de prescription (tableau 6)

La séquence de prescription des antifongiques aux 128 enfants inclus dans l'étude permet de constater que la caspofongine est l'antifongique le plus prescrit en première intention, suivie du voriconazole et de l'amphotéricine B (le fluconazole est exclu de cette analyse). Il faut souligner que la micafungine (5 %) est inscrite au formulaire d'un seul CHU et que la caspofongine n'est pas disponible.

L'INESSS recommande l'utilisation de la micafungine uniquement pour le traitement de la candidose invasive des personnes qui ont présenté une intolérance ou une contre-indication au fluconazole ou dont le traitement a échoué avec ce dernier. L'étude de l'INESSS ayant mené à cette recommandation a été effectuée auprès d'une population adulte. Il est intéressant de souligner qu'en pédiatrie, on retrouve plusieurs publications scientifiques spécifiques à cette population, et certaines lignes directrices recommandent de positionner la micafungine avant la caspofongine^{1P, 3P}. Comme la micafungine a obtenu des avis de conformité en pédiatrie en 2014, soit après la caspofongine, il est possible que l'expérience clinique déjà acquise par les prescripteurs pour cet agent explique la poursuite de son utilisation. Ainsi, il serait intéressant de se pencher sur la place réelle que devrait occuper la micafungine par rapport à la caspofongine auprès de la population pédiatrique.

7.3 Intention finale (tableaux 16, 17)

L'intention finale est connue pour 50 des 128 patients étudiés (39 %). On note que 67 % des patients ont reçu une thérapie antifongique à visée thérapeutique (curative 31 %, empirique 36 %), alors que 33 % l'ont reçue à des fins prophylactiques. Une majorité importante de patients (75 %) conservent le même diagnostic du début à la fin.

La majeure partie des patients présentant une aspergillose (91 %), ont reçu un traitement curatif, et il en est de même pour ceux présentant des candidoses (92 %). Par contre, les patients souffrant de neutropénies fébriles ont évidemment reçu un traitement empirique.

7.4 Agents pathogènes (tableaux 19, 20)

Un pourcentage important de patients (62 %) n'avait pas bénéficié de culture pour orienter le choix de l'antifongique. Ceci n'est pas surprenant, car l'antifongique est plus souvent prescrit dans un contexte de prophylaxie ou de traitement empirique. De plus, dans les situations de traitements empiriques de patients en hématologie, pour qui on craint une infection fongique invasive, les méthodes diagnostiques sont généralement invasives (ex. : lavage broncho-alvéolaire, biopsie, CT scanner pulmonaire) et sont réalisées dans la grande majorité des cas après le début du traitement. L'identification microbiologique est donc difficile, voire impossible, en début de traitement.

Lorsqu'une culture est positive, 82 % des patients étudiés n'ont qu'un seul agent pathogène.

Selon les résultats de cultures obtenus, les espèces de *Candida* (68 %) sont les agents pathogènes les plus fréquents, particulièrement le *C. albicans* (32 %). L'*Aspergillus* suit avec 23 % des cas. Vingt-deux (22) patients n'ont obtenu l'identification de l'agent pathogène qu'après le début du traitement, parfois même après la fin du traitement. Il faut souligner que les résultats que le patient a reçus après son départ de l'hôpital n'ont pas été colligés. Il en est de même pour les cultures négatives.

7.5 Divers

7.5.1. Prophylaxie orale avant l'inclusion dans l'étude

Quelques patients (n = 27) recevaient déjà un antifongique par voie orale au moment de leur inclusion dans l'étude. Le fluconazole (78 %) représente l'agent le plus fréquent, suivi de loin par le voriconazole (19 %) et l'itraconazole (4 %). Comme nous l'avons mentionné précédemment, plusieurs patients ont des pathologies associées à une immunosuppression ou à une neutropénie prolongée, d'où la nécessité d'administrer une prophylaxie.

7.5.2 Antifongiques au départ de l'hôpital (tableau 22)

Moins de la moitié des patients (41 %) ont quitté l'hôpital avec une prescription d'antifongique à poursuivre à domicile. Le fluconazole PO est l'agent le plus souvent prescrit au départ de l'hôpital. Parmi les patients qui doivent poursuivre un traitement antifongique PO à domicile, 60 % ont reçu un traitement intraveineux jusqu'à leur départ de l'hôpital. Il n'est pas possible de déterminer rétrospectivement si le passage à la voie orale aurait pu se faire plus précocément pour ces patients.

7.6 Raisons associées aux changements d'antifongiques (tableau 23)

Plusieurs raisons peuvent expliquer le passage d'un antifongique à un autre, les deux principales étant le passage à la voie orale ou une réponse insatisfaisante. Des problèmes d'insuffisance rénale, d'interactions médicamenteuses ou de disponibilité de la voie orale ont cependant rarement été évoqués.

7.7. Combinaisons d'antifongiques (tableaux 24, 25)

Les combinaisons d'antifongiques ont été peu utilisées durant la période étudiée (7 %). La plupart d'entre elles s'expliquent par une réponse insatisfaisante (44 %) à l'antifongique en cours. Un patient ayant reçu une combinaison est décédé en cours d'étude. Cependant, il n'est pas possible d'affirmer que la cause du décès est directement liée à l'infection fongique.

On dispose de très peu de données probantes pour appuyer les combinaisons d'antifongiques, que ce soit en traitement empirique ou curatif. Toutefois, certains experts croient qu'il est possible d'associer deux antifongiques pour le traitement de l'aspergillose pulmonaire invasive de certains patients. Chaque cas doit être étudié individuellement¹⁶.

Habituellement, lorsqu'une combinaison est prescrite il s'agit d'une thérapie de rattrapage. Bien que 5/9 patients aient reçu de l'amphotéricine B avec un antifongique « azolé », cette combinaison est plus surprenante, car elle ne semble pas, à première vue, apporter d'avantage clinique par rapport à la monothérapie.

SECTION 8. LIMITES DE L'ÉTUDE ET RECOMMANDATIONS

Cette étude comporte néanmoins plusieurs limites. Mentionnons entre autres :

- **Méthodologie rétrospective**
 - Il peut être difficile, voire impossible de trouver certaines informations et explications ou d'approfondir des résultats de façon certaine lorsque la méthodologie est rétrospective.
- **Collecte des données par des étudiants.**
 - Les connaissances plus limitées des étudiants font en sorte qu'il leur est peut-être plus difficile de comprendre et d'interpréter certaines situations cliniques.
- **Notes inscrites au dossier**
 - La tenue de dossiers varie considérablement selon le clinicien. Des notes incomplètes ou parfois illisibles sont responsables de la difficulté à obtenir certains renseignements ou certaines explications (ex. fièvre seule, sans autre explication pour justifier la prescription d'un antifongique).
- **Exclusion du fluconazole**
 - Dans le but d'alléger l'analyse, nous avons décidé d'exclure le fluconazole. Cependant, cette décision a complexifié l'interprétation et l'analyse d'une partie des données. De plus, cette exclusion a entraîné un biais de sélection de la population.
- **Nombre limité de dossiers**
 - En raison du temps de collecte limité, il a fallu déterminer un nombre de dossiers limité pour chacun des antifongiques. Pour certains antifongiques (ex. caspofongine ou voriconazole) il aurait été intéressant de pouvoir en analyser davantage.

Recommandations du comité scientifique du PGTM

À la lumière des résultats obtenus, les recommandations suivantes peuvent être émises :

- Élaborer et diffuser des critères d'utilisation des antifongiques, basés sur les principales lignes directrices publiées et disponibles en 2016 dans le but de guider les prescripteurs et d'harmoniser les règles d'utilisation des antifongiques dans les CHU;
- Élaborer des algorithmes pour aider à la prise en charge du patient selon sa condition clinique, prioritairement :
 - le traitement de la candidose
Optimiser l'utilisation du fluconazole en première intention en raison de son efficacité et de son coût moindre. S'assurer que le choix de la caspofongine ou la micafungine en première intention de traitement lors de candidose est nécessaire;
- À la suite de l'implantation de critères et d'algorithmes, valider l'adhésion des cliniciens à ces recommandations par des revues d'utilisation de médicaments;
- Effectuer une recherche de littérature pour comparer les données pédiatriques disponibles sur la caspofongine à celles sur la micafungine, afin de sélectionner l'échinocandine la plus appropriée à la population pédiatrique;
- Veiller à ce que que les combinaisons d'antifongiques soient justifiées;
- Veiller à ne pas oublier de remplacer la voie parentérale par la voie orale dès que la condition clinique du patient le permet;
- Améliorer la tenue de dossiers en détaillant dans les notes d'évolution, notamment les informations associées au diagnostic du patient, à l'intention visée et au choix de la thérapie.

SECTION 9. AUTEURS ET RÉVISEURS

Rédaction du document PGTM

Auteurs principaux : Marie-Claude Michel, pharmacienne (CHU de Qc-UL)
France Varin, pharmacienne (CHUM)

Révision experts

D^r Philippe Ovetchkine, pédiatre et microbiologiste-infectiologue (CHUSJ)
Jessica McMahon, pharmacienne (CHUSJ)

Réviseurs (Membres du comité scientifique du PGTM) :

Dre Louise Deschênes, CHU de Québec-Université Laval (CHU de Qc-UL)
Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)
Marie-Claude Michel, CHU de Québec Université-Laval (CHU de Qc-UL)
D^r Philippe Ovetchkine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)
Élaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)
Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)
Martin Turgeon, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)
France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Titre du document :

Analyse descriptive de l'utilisation des antifongiques dans les CHU du Québec (pédiatrie)

Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 19 décembre 2016

Les membres du comité scientifique du PGTM et les réviseurs ne rapportent aucun conflit d'intérêt lors de la préparation de ce document.

Collaboration à la collecte des données :

Adé, Apolline (CHUSJ)
Mme Claire Favreau, étudiante de France en stage (CUSM)
Mme Céline Giquel, étudiante de France en stage (CUSM)
M. Anthony Rainone, étudiant en pharmacie au (CUSM)
Mme Laurène Triolet, assistante de recherche (CHU de Québec – Université de Laval)
Mme Viviane To, assistantes de recherche (CHUM)
Mme Lama Zakhour, assistante de recherche (CHUM)
Mme Camile Cotteret, assistante de recherche (CHUSJ)
Mme Amélie Houde-Blais, étudiante en pharmacie (CIUSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke)
Mme Camille Dufort-Rouleau, étudiante en pharmacie (CIUSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke)
Mme Gabrielle Biron, étudiante en pharmacie (CIUSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke)

Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM en : février 2017

Disponible sur le site web du PGTM : avril 2017

www.pgtm.qc.ca

SECTION 10. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Posaconazole 2008: Prévention des infections fongiques. Extrait d'avis au Ministre. Site consulté en octobre 2016.
http://www.inesss.gc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=686&DemandePluginController%5Bonglet%5D=4&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%25255Bterme%25255D%253Dposaconazole%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D4%2526DemandePluginController%25255BEVALUES_pointer%25255D%253D0&cHash=f9499e8c0d07194c5a95060520678dc7
2. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Micafungine 2008: Prévention des infections fongiques. Extrait d'avis au Ministre. Site consulté en octobre 2016.
http://www.inesss.gc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=681&DemandePluginController%5Bonglet%5D=4&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%25255Bterme%25255D%253Dmicafungine%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D4%2526DemandePluginController%25255BEVALUES_pointer%25255D%253D0&cHash=0eadba54dea62dcc72e7403109934fe2
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et coll. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2011; 52: e56-e93.
4. Walsh JT, Anaissie EJ, Denning DW et coll. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases of America. Clin Infect Dis 2008; 46:327-60.
5. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et coll. Clinical Practice Guidelines for the management of Candidiasis : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 48: 503-35.
6. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Voriconazole 2005 : aspergillose invasive. Extrait d'avis au Ministre. Site consulté en octobre 2016.
http://www.inesss.gc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=175&DemandePluginController%5Bonglet%5D=4&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%25255Bterme%25255D%253Dvoriconazole%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D4%2526DemandePluginController%25255BEVALUES_pointer%25255D%253D0&cHash=5b9ca072a32b912dbefb830d3d283d46
7. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Caspofongine 2005: Traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients neutropéniques fébriles. Extrait d'avis au Ministre. Site consulté en octobre 2016.
http://www.inesss.gc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=200&DemandePluginController%5Bonglet%5D=4&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%25255Bterme%25255D%253Dcaspo%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D4%2526DemandePluginController%25255BEVALUES_pointer%25255D%253D0&cHash=35f44395425fb4dd296bbe18904bee2a

8. Naurois J, Novitzky B, Gill MJ et coll. Management of febrile neutropenia : ESMO Clinical Guidelines. Ann Oncol 2010; 21: v252-6.
9. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Voriconazole 2006: Aspergillose invasive et candidémie chez les patients non neutropéniques. Extrait d'avis au Ministre. Site consulté en octobre 2016. http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=124&DemandePluginController%5Bonglet%5D=4&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%25255Bterme%25255D%253Dvorico%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D4%2526DemandePluginController%25255BEVALUES_pointer%25255D%253D0&cHash=d113cfb1f8ac4b267242e816ad32892b
10. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Caspofongine 2008: aspergillose invasive. Extrait d'avis au Ministre. Site consulté en octobre 2016. http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=672&DemandePluginController%5Bonglet%5D=4&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%25255Bterme%25255D%253Dcaspo%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D4%2526DemandePluginController%25255BEVALUES_pointer%25255D%253D0&cHash=418891769285a80542a0c2e8b9a315a2
11. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Posaconazole 2008: candidose oro-pharyngée. Extrait d'avis au Ministre. Site consulté en octobre 2016. http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=685&DemandePluginController%5Bonglet%5D=4&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%25255Bterme%25255D%253Dposaco%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D4%2526DemandePluginController%25255BEVALUES_pointer%25255D%253D0&cHash=08b179d589de4da27c19b3fd06b6a058
12. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Posaconazole 2008: aspergillose invasive. Extrait d'avis au Ministre. Site consulté en octobre 2016. http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=684&DemandePluginController%5Bonglet%5D=4&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%25255Bterme%25255D%253Dposaconazole%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D4%2526DemandePluginController%25255BEVALUES_pointer%25255D%253D0&cHash=44fce9455b3656ec1acc2fa3c4c96bca
13. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Caspofongine 2008: candidose invasive. Extrait d'avis au Ministre. Site consulté en octobre 2016. http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=695&DemandePluginController%5Bonglet%5D=4&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%25255Bterme%25255D%253Dcaspo%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D4%2526DemandePluginController%25255BEVALUES_pointer%25255D%253D0&cHash=32f9256f7b64cb967cea20b701abe192
14. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Micafungine 2008: candidémie et candidose invasive. Extrait d'avis au Ministre. Site consulté en octobre 2016. <http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=699&De>

[mandePluginController%5Bonglet%5D=4&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%25255Bterme%25255D%253Dmicafungine%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D4%2526DemandePluginController%25255BEVALUES_pointer%25255D%253D0&cHash=2b740e40e9823085f52f17c860125f56](http://www.inesss.gc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=699&DemandePluginController%5Bonglet%5D=4&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%25255Bterme%25255D%253Dmicafungine%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D4%2526DemandePluginController%25255BEVALUES_pointer%25255D%253D0&cHash=2b740e40e9823085f52f17c860125f56)

15. Institut national d'excellence en santé et services sociaux. Anidulafungine 2008: candidémie et candidose invasive. Extrait d'avis au Ministre. Site consulté en octobre 2016. http://www.inesss.gc.ca/index.php?id=72&DemandePluginController%5Buid%5D=699&DemandePluginController%5Bonglet%5D=4&DemandePluginController%5BbackUrl%5D=%252Findex.php%253Fid%253D42%2526no_cache%253D1%2526DemandePluginController%25255Bterme%25255D%253Danidulafungine%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D4%2526DemandePluginController%25255BEVALUES_pointer%25255D%253D0&cHash=2672dbc554ae047d1885b701f64f1d6e
16. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW et coll. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 63: e1-e60.

PÉDIATRIE

- 1P. Hope W, Castagnola E, Grolli A, et coll. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012 : prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. Clin Microbiol Infect 2012; 18:38-52.
- 2P. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et coll. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. J Clin Oncol 2012;30: 4427-38.
- 3P. Frange P, Bougnoux ME, Lanternier F et coll. An update on pediatric invasive aspergillosis. Médecine et maladies infectieuses 2015;45:189-98.

ANNEXE 1 GLOSSAIRE DES ABRÉVIATIONS

Glossaire des abréviations :

CHU :	Centre hospitalier universitaire
ESCMID :	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ESMO:	European Society of medical oncology
GMO :	Greffe de moëlle osseuse
GVH :	Réaction du greffon contre l'hôte
IDSA:	Infectious Diseases of America
INESSS :	Institut national d'excellence en santé et services sociaux
IV :	Intraveineux
LLA :	Leucémie lymphoïde aiguë
LMA :	Leucémie myéloïde aigüe
NPO :	Nil per os
PO :	Per os
PGTM :	Programme de gestion thérapeutique des médicaments
SMD :	Syndrome myélodysplasique