



Programme de
GESTION THÉRAPEUTIQUE
des médicaments

LES ANTIFONGIQUES (DANS L'ASPERGILLOSE, LA CANDIDOSE ET LA NEUTROPÉNIE FÉBRILE)

RAPPORT PGTM

Revue d'utilisation - Analyse descriptive



AVIS

Ce document émet des recommandations en regard d'un médicament donné, le tout, en respect des informations scientifiques disponibles au moment de sa 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 ainsi aucune responsabilité pouvant résulter de leurs utilisations. En conséquence, le PGTM ne pourra être tenu responsable de tout dommage, de quelque nature que ce soit en regard à l'utilisation de ces recommandations pour les soins ou le diagnostic des individus.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	4
SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE	6
1.1 Buts et objectifs	6
SECTION 2. RÉSULTATS - ADULTE	8
2.1 Description de la population.....	8
2.2 Indication	10
2.2.1 <i>Aspergillose</i>	10
2.2.2 <i>Candidose</i>	11
2.2.3 <i>Neutropénie fébrile</i>	13
2.3 Effets indésirables liés aux antifongiques	14
SECTION 3. RÉSULTATS - PÉDIATRIE	16
3.1 Description de la population.....	16
3.2 Utilisation de l'antifongique dans l'aspergillose, la candidose et la neutropénie fébrile	18
SECTION 4. ANALYSE ET COMMENTAIRES	19
SECTION 5. AUTEURS ET RÉVISEURS	23
SECTION 6. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES	24
ANNEXE 1. PROTOCOLE PGTM	25
ANNEXE 2. FEUILLE DE COLLECTE	29
ANNEXE 3. CORRESPONDANCE NUMÉRO ÉTUDE VS NUMÉRO DOSSIER	31
ANNEXE 4. INFORMATIONS UTILES	32
ANNEXE 5. ALGORITHMES DE TRAITEMENT	33
ANNEXE 6. PATHOGÈNES IDENTIFIÉS	36

RÉSUMÉ

Ce projet avait pour but d'étudier l'utilisation des antifongiques parentéraux dans les CHU du Québec. Le comité scientifique du PGTM a adopté un document au printemps 2007, traitant de l'utilisation des antifongiques. Ce document contenait notamment des algorithmes quant à l'utilisation des antifongiques dans le traitement de la candidose, de l'aspergillose et de la neutropénie. Le PGTM désirait avoir un portrait de l'utilisation des antifongiques dans les CHU et ainsi comparer l'utilisation des antifongiques aux algorithmes de traitement du PGTM (pour la population adulte) et décrire la population adulte et pédiatrique ayant reçu un antifongique pendant la période de collecte des données.

Méthodologie

Tous les dossiers des patients ayant reçu un antifongique parentéral dans les CHU, entre le 1^{er} avril 2006 et le 31 mars 2007 inclusivement, ont été identifiés. Un échantillonnage a par la suite été réalisé. L'analyse des résultats PGTM a été pondérée selon l'échantillon recueilli dans chacun des CHU afin de refléter la fréquence d'utilisation réelle des antifongiques dans les centres.

Résumé des résultats

Résultats relatifs aux adultes

Aspergillose

La conformité au choix du premier antifongique dans les cas d'aspergillose (prouvé ou suspecté) est faible lorsque comparée à l'algorithme de traitement de l'aspergillose adopté par le comité scientifique du PGTM en février 2007. Chaque centre devra discuter avec ses cliniciens des tendances observées et décider, selon la situation locale, d'adopter un algorithme de traitement qui permettra une utilisation optimale des antifongiques dans les cas d'aspergillose.

Candidose

La plupart des dossiers non conformes concernaient des patients instables hémodynamiquement ou neutropéniques, qui avaient reçu du fluconazole alors que, selon l'algorithme, l'amphotéricine B constituait le premier choix. Le PGTM a aussi remarqué une utilisation fréquente de la caspofungine pour des patients dont le premier choix de traitement était le fluconazole. Pour les patients souffrant de candidose, les CHU devront s'assurer que les cliniciens choisissent l'antifongique selon que le patient est hémodynamiquement stable ou non, neutropénique ou non, que la présence potentielle d'une souche résistante aux azoles ou une exposition préalable à un azole aura été prise en considération.

Neutropénie fébrile

Le PGTM a noté une faible conformité à l'algorithme de traitement antifongique. Les CHU devront réviser la thérapie antifongique destinée aux patients en neutropénie fébrile afin de s'assurer que la sélection de l'agent soit optimale.

Résultats en pédiatrie

Pour procéder à l'analyse de l'utilisation des antifongiques en pédiatrie, le PGTM a recueilli des données sur la fréquence d'utilisation et a décrit la population ayant reçu ces médicaments pendant la période étudiée. La faiblesse du nombre de patients pris en compte rend difficile l'élaboration de recommandations claires, les populations semblant très variables d'un centre à l'autre. Cependant, il ressort que, pour la période étudiée, le fluconazole a été l'antifongique le plus utilisé lors de diagnostic de candidose, alors que l'amphotéricine B (liposomale ou non) ou le fluconazole ont été utilisés dans une proportion à peu près équivalente dans les cas de neutropénie fébrile.

Recommandations

L'élaboration des algorithmes de traitement a suscité des discussions parmi les experts et cliniciens concernés. L'utilisation, dans la pratique, des antifongiques correspond plus ou moins aux algorithmes et aux études cliniques publiés. De plus, l'amphotéricine B, pour plusieurs cliniciens, n'est plus une option à placer en première ligne de traitement. Des situations cliniques complexes et graves, la difficulté à identifier le pathogène et la mortalité liée à certaines de ces infections compliquent l'interprétation de l'utilisation des antifongiques dans les CHU. Le PGTM a cependant noté des tendances et émet des recommandations afin d'améliorer l'utilisation de cette classe de médicaments.

RECOMMANDATIONS PGTM POUR LES ADULTES

S'assurer que le statut du patient est connu et a été analysé (neutropénie – stabilité hémodynamique – état de la fonction rénale) avant de faire la sélection de l'antifongique.

Revoir le statut de l'amphotéricine B conventionnelle dans les CHU.

Statuer sur la place réelle de la caspofungine dans les CHU : dans l'ensemble, ce médicament semble être utilisé dans plusieurs sortes d'infections fongiques. Sa place optimale dans l'aspergillose, la candidose et la neutropénie fébrile devrait être discutée et convenue par les cliniciens du CHU.

RECOMMANDATIONS PGTM POUR LES POPULATIONS PÉDIATRIQUES

Tout comme chez l'adulte, il est important de s'assurer que le statut du patient soit connu et qu'il ait été pris en considération (neutropénie – stabilité hémodynamique – état de la fonction rénale) afin que la sélection de l'antifongique soit la plus judicieuse possible.

SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE

1.1 Buts et objectifs

Ce projet avait pour but d'étudier l'utilisation des antifongiques administrés par voie intraveineuse (IV) dans les cinq centres hospitaliers universitaires (CHU) du Québec. Les principaux objectifs consistaient à :

- ◆ Comparer l'utilisation des antifongiques IV aux algorithmes de traitement du PGTM (pour la population adulte).
- ◆ Décrire la population adulte et pédiatrique ayant reçu un antifongique IV pendant la période de collecte des données.

1.2 Méthodologie

Cf. protocole en annexe 1

Population

Tous les patients ayant reçu une nouvelle ordonnance ou un renouvellement d'ordonnance pour un antifongique IV ont d'abord été identifiés. Les coordonnateurs du PGTM ont procédé par la suite à un échantillonnage selon la fréquence d'utilisation dans leur site en visant la révision d'un minimum de 100 dossiers par centre pour la population adulte.

Période de collecte

Du 1^{er} avril 2006 au 31 mars 2007 inclusivement (les patients dont le traitement se poursuivait pendant la collecte de données mais qui l'avaient initié avant le 1^{er} avril 2006 étaient inclus, le collecteur de données devait s'assurer d'obtenir les informations pertinentes pour remplir le formulaire).

Échantillonnage

Considérant la grande fréquence d'utilisation des antifongiques IV dans certains centres (préalablement évaluée à la suite de la consultation des statistiques des bases de données des départements de pharmacie des CHU), le PGTM a recommandé de procéder à un échantillonnage pour obtenir, d'une part, une population représentative, et d'autre part, un nombre réaliste de dossiers à réviser.

Dossiers – population adulte et pédiatrique

Pour les CHU ayant :

- ◆ moins de 150 dossiers pour la période couverte : tous les dossiers ont été analysés ;
- ◆ de 151 à 299 dossiers pour la période couverte : les CHU devaient procéder à un échantillonnage :

Processus d'échantillonnage :

- Classer les ordonnances par ordre chronologique,
- Séparer les ordonnances par site (si applicable),
- Classer les ordonnances par unités de soins,
- Sélectionner un dossier sur deux (ratio choisi après consultation des statistiques des CHU).

- ◆ Plus de 300 dossiers pour la période couverte : les CHU devaient procéder à un échantillonnage :

Processus d'échantillonnage :

- Classer les ordonnances par ordre chronologique,
- Séparer les ordonnances par site (si applicable),
- Classer les ordonnances par unités de soins,
- Sélectionner un dossier sur trois (ratio choisi après consultation des statistiques des CHU)

Tableau 1 Nombre de dossiers revus par les CHU après échantillonnage

CHU	Dossiers - adulte revus	Dossiers - pédiatrie revus
CHUSJ	4	69 (1/2)
CHUM	133 (1/3)	0
CHUQ	126 (1/2)	22
CHUS	64	11
CUSM	124 (1/3)	92

Collecte de données

Un formulaire électronique ou papier permettait de réunir l'information nécessaire (cf. annexe 2).

Analyse

Le fichier ACCESS contenant les informations saisies par chacun des CHU a été analysé pour produire les informations incluses dans ce rapport. Les populations adulte et pédiatrique ont été étudiées séparément.

Outils informatiques utilisés :

Questionnaire : Microsoft ACCESS 2003,

Programmation : VBA Access,

Validation : SAS version 9.1.

Pondération des résultats

Le résultat « autres » dans les rapports individuels de chacun des CHU (représentant tous les CHU sauf le CHU étudié) et le résultat « PGTM » ont été pondérés selon l'échantillonnage réalisé dans chacun des CHU afin de refléter l'utilisation réelle des antifongiques IV dans les centres.

Présentation des résultats

Il faut noter que, dans les rapports individuels, pour les résultats concernant la population adulte : le CHU se compare aux résultats des quatre autres centres (excluant ses propres données), pour les résultats pédiatriques, le CHU se compare aux résultats des trois autres centres (excluant ses propres données), la colonne « PGTM » présente les résultats de tous les centres ayant participé à l'étude.

Confidentialité

À noter que les informations transmises par chacun des CHU au centre responsable de l'analyse étaient anonymisées. (cf. protocole en annexe 1)

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

SECTION 2. RÉSULTATS - POPULATION ADULTE

Veillez noter : la colonne « PGTM » présente les résultats de tous les centres ayant participé à l'étude.

2.1 Description de la population

Tableau 2 Caractéristiques des patients à l'étude

	PGTM (n=1091)
Âge moyen, ans (médiane)	58
F	444 (41 %)
M	647 (59 %)

Tableau 3 Âge moyen des patients à l'étude selon le diagnostic (PGTM)

	Moyenne, ans (médiane)
Aspergillose	53 (58)
Candidose	60 (60)
Neutropénie fébrile	50 (53)
Prophylaxie lors de greffe	47 (48)
Traitement préemptif	60 (60)
Autre	58 (60)

Tableau 4 Nombre de patients à l'étude décédés pendant la période de collecte

	PGTM (n=1091)
Décès	329 (30 %)

Tableau 5 Localisation du patient lors de la première dose

	PGTM (n=1091)
Médecine interne	117 (11 %)
Oncologie- unité de transplantation	245 (22 %)
Soins intensifs	527 (48 %)
Unité chirurgicale	202 (19 %)
Autre	202 (19 %)

Tableau 6 Caractéristiques des patients ayant reçu un antifongique

	PGTM (n=1091)
Neutropénique	217 (20 %)
Insuffisance hépatique	95 (9 %)
Insuffisance rénale Cler moyenne (mL/min/1,73 m ²)	71 (n=338; 31 %)
Instabilité hémodynamique	160 (15 %)

Formule clairance créatinine :

$eGFR (mL/min/1,73 m^2) = 175 \times [Créatinine\ sérique (umol/L) \times 0,0113]^{-1,154}$
 $\times \text{Âge (ans)}^{-0,203}$ (x 0,742 si ♀)

Tableau 7 Prophylaxie antifongique reçue avant le premier antifongique étudié au CHU

	PGTM (n=1089)
Prophylaxie antifongique prescrite	60 (6 %)

* : information non répertoriée pour les patients avec diagnostic autre qu'aspergillose, candidose ou neutropénie fébrile

Tableau 8 Nombre de patients ayant reçu une association** d'antifongiques pendant la collecte de données

	PGTM (n=1089)
Patients ayant reçu une combinaison d'antifongiques	33 (3 %)

** : par association, le PGTM entend l'utilisation simultanée de deux antifongiques pour traiter l'infection.

Tableau 9 Statut des patients à l'étude à la fin de la période étudiée

	PGTM (n=1089)
Décès en cours de traitement	189 (17 %)
Traitement en cours	53 (5 %)
Traitement interrompu	100 (9 %)
Traitement terminé	641 (59 %)
Non disponible	106 (10 %)

* : information non répertoriée pour les patients avec un diagnostic autre qu'aspergillose, candidose ou neutropénie fébrile

Tableau 10 Antifongique prescrit au congé du patient du CHU

	PGTM (n=1089)
Antifongique prescrit au congé	149 (14 %)

* : information non répertoriée pour les patients avec un diagnostic autre qu'aspergillose, candidose ou neutropénie fébrile

2.2 Indication

Le tableau 11 présente l'indication pour laquelle un premier antifongique a été utilisé (Diagnostic initial probable)

Tableau 11 Indication pour l'utilisation de l'antifongique étudié

	PGTM (n=1091)
Aspergillose	41 (4 %)
Candidose	564 (52 %)
Neutropénie fébrile	119 (11 %)
Prophylaxie lors de greffe	53 (5 %)
Traitement préemptif	50 (5 %)
Autres	265 (24 %)

On trouve à l'annexe 6 les pathogènes identifiés ou suspectés lors du choix du premier antifongique pour les patients avec un diagnostic suspecté ou probable d'aspergillose, de candidose ou de neutropénie fébrile.

On trouve à l'annexe 7, la description des autres indications pour l'utilisation d'un antifongique

Tableau 12 Raison de l'interruption du traitement

	PGTM (n=100)
Non-confirmation de l'infection fongique suspectée	43 (43 %)
Autre source d'infection identifiée	18 (18 %)
Traitement empirique et défervescence/ augmentation des neutrophiles	2 (2 %)
Effets indésirables	3 (3 %)
Autres	34 (34 %)

* : information non répertoriée pour les patients avec diagnostic autre qu'aspergillose, candidose ou neutropénie fébrile

2.2.1 Aspergillose

Le tableau 13 présente le premier antifongique prescrit pour les diagnostics probables ou prouvés d'aspergillose.

Tableau 13 Premier antifongique utilisé pour ASPERGILLOSE

Aspergillose	PGTM (n=41)
Amphotéricine B Conventiionnelle	6 (15 %)
Caspofungine	18 (44 %)
Voriconazole IV	13 (32 %)
Fluconazole PO	1 (2 %)
Fluconazole IV	3 (7 %)

Tableau 14 Durée moyenne de la thérapie avec le premier antifongique prescrit

Aspergillose	CUSM (n=21)	PGTM (n=41)
Durée moyenne de la thérapie avec le premier antifongique	10 jours	11,7 jours

Tableau 15 Conformité au 1^{er} antifongique utilisé dans l'aspergillose selon l'algorithme de traitement (cf annexe)

Aspergillose	PGTM		
	C	NC	% C
	16	25	39 %

C : conforme au critère
NC : non conforme au critère

Le tableau 16 présente les raisons pour lesquelles l'utilisation de l'antifongique a été jugée non conforme (en utilisant l'algorithme correspondant comme référence)

Tableau 16 Raisons ayant mené au jugement de non-conformité

Aspergillose	Raisons de non-conformité (PGTM n=25)			
	1	2	3	4
PGTM		6 (24 %)		19 (76 %)

Raisons de non-conformité

1. Amphotéricine B conventionnelle et insuffisance rénale ou Clcr < 60 ;
2. Voriconazole IV et Clcr < 50 ;
3. Amphotéricine B liposomale et pas d'insuffisance rénale ;
4. Autres antifongiques utilisés.

Certains patients (26/41) ont nécessité une modification de leur thérapie antifongique (deuxième antifongique prescrit), le tableau 17 présente les raisons du passage du premier antifongique à un deuxième antifongique. La forte proportion de patients dans la catégorie « autres/inconnu » pourrait s'expliquer en partie par la possibilité que le collecteur de données n'ait pas pu interpréter l'intention du clinicien à l'aide des notes du dossier-patient (collecte rétrospective) lors du changement d'antifongique.

Tableau 17 Raisons ayant motivé la modification de la thérapie antifongique des patients ayant reçu un diagnostic initial (suspecté ou prouvé) d'aspergillose

Aspergillose *	PGTM (n=26)
Réponse insatisfaisante	6 (23 %)
Résultat de culture/laboratoire/image pulmonaire, etc.	6 (23 %)
Passage à la voie orale	7 (27 %)
Autres/inconnu	13 (50 %)

N = nombre de patients ayant nécessité un deuxième antifongique

* : 2 raisons peuvent avoir été mentionnées pour motiver le changement d'antifongique

2.2.2 Candidose

Tableau 18 Premier antifongique utilisé en CANDIDOSE

Candidose	PGTM (n=564)
Amphotéricine B Conventionnelle	7 (1 %)
Amphotéricine B liposomale	6 (1 %)
Caspofungine	57 (10 %)
Itraconazole	4 (1 %)
Fluconazole PO	61 (11 %)
Fluconazole IV	429 (76 %)

Tableau 19 Durée moyenne de la thérapie avec le premier antifongique prescrit

Candidose	PGTM (n=564)
Durée moyenne de la thérapie avec le premier antifongique	9,1 jours

On trouve à l'annexe 6 une description du nombre de patients avec un diagnostic de candidose (suspecté ou prouvé) pour lesquels on a noté des sites d'infection.

Tableau 20 Conformité au 1^{er} antifongique utilisé dans la candidose selon l'algorithme de traitement (cf. annexe)

Candidose	PGTM		
	C	NC	% C
	401	163	71 %

C : conforme au critère
NC : non conforme au critère

Le tableau 21 présente les raisons pour lesquelles l'utilisation de l'antifongique a été jugée non conforme (en utilisant l'algorithme correspondant comme référence).

Tableau 21 Raisons ayant mené au jugement de non-conformité

Candidose	Raisons de non-conformité							
	1	2	3	4	5	6	7	8
PGTM	7 (4 %)		3 (2 %)	44 (27 %)	86 (53 %)	4 (2 %)	12 (7 %)	7 (4 %)

Raisons de non-conformité

1. Amphotéricine B conventionnelle utilisée pour patient stable hémodynamiquement et non neutropénique ;
2. Amphotéricine B conventionnelle utilisée pour patient instable hémodynamiquement ou neutropénique et insuffisance rénale ou Cl cr < 60 ;
3. Caspofungine utilisée pour patient instable hémodynamiquement ou neutropénique et Cl cr > 60 ;
- 4. Caspofungine utilisée pour patient stable hémodynamiquement et non neutropénique et pas de suspicion de souche résistante ;**
- 5. Fluconazole IV utilisé pour un patient instable hémodynamiquement ou neutropénique ;**
6. Fluconazole IV utilisé pour un patient stable hémodynamiquement et non neutropénique et suspicion de souche résistante ;
7. Fluconazole IV pour un patient stable hémodynamiquement, non neutropénique, pas de suspicion de souche résistante mais exposition préalable à un azole ;
8. Autres antifongiques utilisés.

Certains patients (182/564) ont nécessité une modification de leur thérapie antifongique (deuxième antifongique prescrit), le tableau 22 présente les raisons du passage du premier antifongique à un deuxième antifongique. La forte proportion de patients dans la catégorie « autres/inconnu » pourrait s'expliquer en partie par la possibilité que le collecteur de données n'ait pas pu interpréter l'intention du clinicien à l'aide des notes du dossier-patient (collecte rétrospective) lors du changement d'antifongique.

Tableau 22 Raisons ayant motivé la modification de la thérapie antifongique pour les patients avec un diagnostic initial (suspecté ou prouvé) de candidose

Candidose*	PGTM (n=182)
Réponse insatisfaisante	13 (7 %)
Insuffisance rénale	2 (1 %)
EI/intolérance	2 (1 %)
Résultat de culture/laboratoire/image pulmonaire, etc.	49 (27 %)
Passage à la voie orale	57 (31 %)
Autres/inconnu	62 (34 %)

N = nombre de patients ayant nécessité un deuxième antifongique

* : 2 raisons peuvent avoir été mentionnées pour motiver le changement d'antifongique

2.2.3 Neutropénie fébrile

Tableau 23 Premier antifongique utilisé en NEUTROPÉNIE FÉBRILE

Neutropénie fébrile	PGTM (n=119)
Amphotéricine B Conventiennelle	18 (15 %)
Amphotéricine B liposomale	2 (2 %)
Caspofungine	35 (29 %)
Fluconazole PO	11 (9 %)
Fluconazole IV	53 (45 %)

Tableau 24 Durée moyenne de la thérapie avec le premier antifongique prescrit

Neutropénie fébrile	PGTM (n=119)
Durée moyenne de la thérapie avec le premier antifongique	6,1 j

Tableau 25 Caractéristiques des patients avec un diagnostic probable de neutropénie fébrile

	PGTM (n=119)
Prophylaxie antifongique reçue	14 (12 %)
Antibiotiques à large spectre prescrits avant l'antifongique étudié	114 (96 %)

Tableau 26 Conformité au 1^{er} antifongique utilisé selon l'algorithme de traitement (cf. annexe)

Neutropénie fébrile	PGTM		
	C	NC	% C
	34	85	29 %

C : conforme au critère

NC : non conforme au critère

Le tableau 27 présente les raisons pour lesquelles l'utilisation de l'antifongique a été jugée non conforme (en utilisant l'algorithme correspondant comme référence)

Tableau 27 Raisons ayant mené au jugement de non-conformité

Neutropénie fébrile	Raisons de non-conformité		
	1	2	3
PGTM	3 (4 %)	15 (18 %)	67 (79 %)

Raisons de non-conformité

1. Amphotéricine B conventionnelle et insuffisance rénale (Cl cr < 60) ;
2. Caspofungine pour patient sans insuffisance rénale (Cl cr > 60) ;
3. **Autres antifongiques utilisés.**

Certains patients (48/119) ont nécessité une modification de leur thérapie antifongique (deuxième antifongique prescrit), le tableau 28 présente les raisons du passage du premier antifongique à un deuxième antifongique. La forte proportion de patients dans la catégorie « autres/inconnu » pourrait s'expliquer en partie par la possibilité que le collecteur de données n'ait pas pu interpréter l'intention du clinicien à l'aide des notes du dossier-patient (collecte rétrospective) lors du changement d'antifongique.

Tableau 28 Raisons ayant motivé la modification de la thérapie antifongique pour les patients avec un diagnostic initial (suspecté ou prouvé) de neutropénie fébrile

Neutropénie fébrile	PGTM (n=48)
Réponse insatisfaisante	11 (23 %)
Insuffisance rénale	
EI/intolérance	5 (10 %)
Résultat de culture/laboratoire/image pulmonaire, etc.	9 (19 %)
Passage à la voie orale	3 (6 %)
Autres/inconnu	20 (42 %)

N= nombre de patients ayant nécessité un deuxième antifongique

Les patients ayant reçu le fluconazole comme premier antifongique dans un contexte de neutropénie fébrile ont été ré examinés :

PGTM : 11/62 dossiers avec le fluconazole comme premier antifongique (non conformes) ont passé à un autre antifongique parce que le clinicien avait noté une réponse insuffisante.

2.3 Effets indésirables liés aux antifongiques

Tableau 29 Effets indésirables des antifongiques notés dans les 5 CHU (non pondérés)

Amphotéricine B Conventionnelle (n=41)	Hypersensibilité : 1/41 Hypokaliémie : 1/41 Réaction liée à la perfusion : 7/41 Toxicité rénale : 3/41
Amphotéricine B liposomale (n=51)	Hypersensibilité : 2/51 Hypokaliémie : 4/51 Réaction liée à la perfusion : 9/51 Toxicité hépatique : 1/51 Toxicité rénale : 3/51
Caspofungine (n=158)	Effet gastro-intestinal : 3/158 Effets hématologiques : 2/158 Hypersensibilité : 1/158 Hypokaliémie : 6/158 Problèmes visuels : 1/158 Toxicité hépatique : 1/158 Toxicité rénale : 1/158
Fluconazole (n=599)	Effet gastro-intestinal : 4/599 Effets hématologiques : 1/599 Hypokaliémie : 1/599 Réaction liée à la perfusion : 1/599 Toxicité hépatique : 7/599 Toxicité rénale : 1/599
Itraconazole (n=7)	Effet gastro-intestinal : 1/7
Voriconazole (n=44)	Problèmes visuels : 1/44 Toxicité hépatique : 4/44

À titre d'information au PGTM :

Amphotéricine B conventionnelle :

- ◆ 8/41 patients ont reçu une prémédication avec toutes les doses d'amphotéricine reçues ;
- ◆ Chez 29/41 patients, le collecteur de données n'a pas noté d'effets indésirables ;
- ◆ 7/33 patients pour qui on n'avait pas prévu de prémédication ont souffert d'effets indésirables ;
- ◆ Raison du passage à un autre antifongique :
 - 12/41 patients : survenue d'un effet indésirable ou d'une insuffisance rénale,
 - 6/41 patients : réponse jugée insatisfaisante.
- ◆ 4/8 patients ayant reçu une prémédication ont quand même souffert d'un effet indésirable ;
- ◆ Les patients ont reçu en moyenne 6,3 jours de traitement avec l'amphotéricine B conventionnelle.

Amphotéricine B liposomale :

- ◆ 15/51 patients ont souffert d'un effet indésirable ;
- ◆ Raison du passage à un autre antifongique :
 - 7/51 patients : insuffisance rénale ou effet indésirable,
 - 4/51 patients : pour réponse jugée insatisfaisante.
- ◆ Les patients ont reçu en moyenne 7,4 jours de traitement avec l'amphotéricine B liposomale.

Caspofungine :

- ◆ Raison du passage à un autre antifongique :
 - 1/158 patient pour cause d'effet indésirable (toxicité hépatique observée),
 - 6/158 patients, pour réponse jugée insatisfaisante.
- ◆ Les patients ont reçu en moyenne 9,6 jours de traitement avec la caspofungine.

Voriconazole :

- ◆ Raison du passage à un autre antifongique :
- ◆ 1/44 patient a changé d'antifongique pour cause d'effet indésirable (toxicité hépatique) ;
- ◆ 2/44 patients, pour réponse jugée insatisfaisante ;
- ◆ Les patients ont reçu en moyenne 12,5 jours de traitement avec le voriconazole per os et 11,2 jours de traitement avec le voriconazole intraveineux.

Fluconazole :

- ◆ Les patients ont reçu en moyenne 8,7 jours de traitement avec le fluconazole per os et 8,8 jours de traitement avec le fluconazole intraveineux.

SECTION 3. RÉSULTATS - PÉDIATRIE

3.1 Description de la population

Tableau 30 Caractéristique des patients à l'étude

	PGTM (n=261)
Âge moyen (ans)	6,5
F	122 (47 %)
M	139 (53 %)

Tableau 31 Nombre de patients à l'étude
décédés pendant la période de collecte

	PGTM (n=261)
Décès	59 (23 %)

Tableau 32 Localisation du patient
lors de la première dose

	PGTM (n=261)
Médecine interne	5 (2 %)
Oncologie- unité de transplantation	122 (47 %)
Soins intensifs Unité chirurgicale	90 (34 %)
Autres	44 (17 %)

Tableau 33 Caractéristiques des patients
ayant reçu un antifongique

	PGTM (n=261)
Neutropénique	97 (37,3 %)
Insuffisance hépatique	14 (5,4 %)
Insuffisance rénale	149 (57,1 %)

Le tableau 34 présente l'indication pour laquelle un premier antifongique a été utilisé

Tableau 34 Indication pour l'utilisation de l'antifongique étudié

	PGTM (n=261)
Aspergillose	6 (2 %)
Candidose	75 (29 %)
Neutropénie fébrile	58 (22 %)
Prophylaxie lors de greffe	30 (11 %)
Traitement préemptif	31 (12 %)
Autre	61 (23 %)

On trouve à l'annexe 7, la description des autres indications pour l'utilisation d'un antifongique.

Tableau 35 Prophylaxie antifongique reçue avant le premier antifongique étudié au CHU

	PGTM (n=261)
Prophylaxie antifongique	15 (5,7 %)

Pour les diagnostics aspergillose, neutropénie fébrile, candidose.

Tableau 36 Statut des patients à l'étude à la fin de la période d'étude

	PGTM (n=139)
Décès en cours de traitement	13 (9,4 %)
Non disponible	6 (4,3 %)
Traitement en cours	6 (4,3 %)
Traitement interrompu	25 (18 %)
Traitement terminé	89 (64 %)

Tableau 37 Raison de l'interruption du traitement

	PGTM (n=25)
Non-confirmation de l'infection fongique suspectée	20 (80 %)
Autres	3 (12 %)
Traitement empirique et défervescence/augmentation des neutrophiles	2 (8 %)

Le tableau 38 présente la proportion de patients ayant reçu une ordonnance pour un antifongique au congé de l'hôpital pour les diagnostics d'aspergillose, de neutropénie fébrile, de candidose.

Tableau 38 Antifongique prescrit au congé du patient du CHU

	PGTM (n=139)
Antifongique prescrit au congé	31 (22 %)

3.2 Utilisation de l'antifongique dans l'aspergillose, la candidose et la neutropénie fébrile

ASPERGILLOSE

Tableau 39 Premier antifongique utilisé en ASPERGILLOSE

	PGTM (n=6)
Amphotéricine liposomale (AmBisome ^{MD})	5 (83 %)
Voriconazole PO	1 (17 %)

CANDIDOSE

Tableau 40 Premier antifongique utilisé dans la CANDIDOSE

	PGTM (n=75)
Amphotéricine liposomale (AmBisome ^{MD})	6 (8 %)
Amphotéricine B conventionnelle	6 (8 %)
Caspofungine	4 (5 %)
Fluconazole po	5 (7 %)
Fluconazole IV	54 (72 %)

NEUTROPÉNIE FÉBRILE

Tableau 41 Premier antifongique utilisé dans la NEUTROPÉNIE FÉBRILE

	PGTM (n=58)
Amphotéricine liposomale (AmBisome ^{MD})	21 (36 %)
Amphotéricine B conventionnelle	1 (2 %)
Caspofungine	10 (17 %)
Fluconazole IV	23 (40 %)
Voriconazole IV	3 (5 %)

Tableau 42 Caractéristiques des patients avec un diagnostic probable de neutropénie fébrile

	PGTM (n=58)
Prophylaxie antifongique reçue	10 (17,2 %)
Antibiotiques à large spectre prescrits avant l'antifongique étudié	55 (95 %)

SECTION 4. ANALYSE ET COMMENTAIRES

Le PGTM a procédé à l'étude et à l'évaluation de la qualité de l'utilisation des antifongiques IV dans les CHU. Cette étude a permis d'obtenir des informations sur les patients recevant une thérapie antifongique dans les CHU et de comparer les médicaments qu'ils ont reçus aux algorithmes de traitement de l'aspergillose, de la candidose et de la neutropénie fébrile, qui ont été adoptés par le comité scientifique du PGTM en 2007.

ANALYSE DES DOSSIERS DE LA POPULATION ADULTE

Description de la population adulte

L'échantillon adulte pour cette étude était constitué de 1092 dossiers (après pondération). L'âge moyen des patients était de 58 ans, et 60 % des patients étaient des hommes. Environ 30 % de la population étudiée est décédée pendant la période couverte. Cette grande proportion de décès démontre à quel point les infections fongiques peuvent être associées à des pronostics désastreux. La majorité des patients était hospitalisée aux soins intensifs ou dans une unité chirurgicale lorsque l'administration de l'antifongique a été initiée et près de 20 % des patients étaient neutropéniques. L'indication la plus fréquemment notée lors de la prescription d'un antifongique était la candidose (52 %), suivie de la neutropénie fébrile, qui représentait 11 % des cas, puis de l'aspergillose pour 4 % des patients.

Conformité aux critères

Aspergillose

Notons le faible échantillon de cas d'aspergillose recueilli par le PGTM, soit 41 dossiers, dont 19 étaient des cas confirmés. Seulement seize des 41 dossiers examinés se sont conformés à l'algorithme de traitement de l'aspergillose, et seulement six dossiers mentionnaient l'amphotéricine comme premier antifongique pour traiter cette infection. Il faut aussi remarquer que 26 des 41 patients ont dû changer de thérapie (changement d'antifongique).

Dans certains centres, les cliniciens ont choisi de ne pas faire de l'amphotéricine B conventionnelle leur première intention de traitement de l'aspergillose. Les effets indésirables liés à l'amphotéricine B conventionnelle, notamment les réactions lors de la perfusion et la nécessité d'ajouter une prémédication, sont les motifs évoqués par ces cliniciens pour opter pour le voriconazole comme premier choix. L'indication du voriconazole dans les cas d'aspergillose provient d'une étude de non-infériorité vs l'amphotéricine B conventionnelle⁽²⁾.

La monographie du voriconazole pour usage parentéral comporte cependant une contre-indication pour les patients présentant une clairance de la créatinine (Clcr) inférieure à 50 ml/min tout comme l'amphotéricine B conventionnelle, qui n'est pas indiquée pour les patients souffrant d'insuffisance rénale. Le PGTM a remarqué dans cette étude des patients avec une Clcr < 50 ml/min, qui ont reçu le voriconazole parentéral (cf. tableau 16). Il faut noter que la formule utilisée dans cette étude pour estimer la fonction rénale sous-estimait celle-ci. Il demeure que le PGTM recommande une vigilance accrue quant à l'utilisation de voriconazole pour des patients ayant une faible clairance de la créatinine.

Dans d'autres centres, alors que la caspofungine aurait dû servir au mieux de traitement de deuxième intention (lors d'intolérance, d'inefficacité), elle semble avoir été adoptée comme premier choix. Officiellement, l'utilisation de la caspofungine pour le traitement de l'aspergillose est indiquée pour les patients intolérants ou réfractaires aux autres thérapies (cette indication est basée sur une étude ouverte menée sur 69 patients). La caspofungine n'a pas été étudiée comme traitement initial de l'aspergillose invasive⁽³⁾. Une hypothèse évoquée par certains cliniciens, qui expliquerait l'utilisation de la caspofungine en première intention lors de cas d'aspergillose, serait l'intention de couvrir simultanément une possible infection à candida.

L'Infectious Disease Society of America (IDSA) a publié en février 2008 un guide de pratique clinique pour le traitement de l'aspergillose⁽⁴⁾. Dans ce document, les experts ont préféré le voriconazole comme première intention de traitement dans la majorité des situations cliniques et l'amphotéricine B liposomale et la caspofungine sont des solutions de remplacement pour les patients réfractaires ou intolérants au premier choix. Le PGTM a réalisé sa collecte de données entre le 1^{er} avril 2006 et le 31 mars 2007, soit bien avant la publication de ce guide. Les résultats que nous avons observés doivent donc être analogues aux recommandations en vigueur à ce moment-là, mais les cliniciens des CHU étaient peut-être déjà au fait des changements à venir de par leur participation aux études cliniques et aux congrès internationaux.

Aspergillose

En résumé, la conformité au choix du premier antifongique auquel le clinicien doit recourir dans les cas d'aspergillose (prouvé ou suspecté) est faible lorsqu'on la compare à l'algorithme de traitement de l'aspergillose adopté par le comité scientifique du PGTM en février 2007. Chaque centre devra discuter avec ses cliniciens des tendances observées et décider selon la situation locale d'adopter un algorithme de traitement qui permettra une utilisation optimale des antifongiques dans les cas d'aspergillose.

Candidose

La candidose est la raison la plus fréquente pour laquelle un traitement antifongique est initié dans les CHU. Le PGTM a observé une conformité de 71 % à l'utilisation des antifongiques par rapport à l'algorithme adopté. Selon que le patient était instable hémodynamiquement, ou neutropénique, ou stable et non neutropénique, l'antifongique de choix dans un cas de candidose suspectée ou prouvée était le fluconazole ou l'amphotéricine B. La caspofungine était à prendre en considération dans le cas d'insuffisance rénale pour les patients instables ou si on suspectait une souche résistante aux azoles.

Patients instables hémodynamiquement ou neutropéniques

La plupart des dossiers non conformes étaient ceux de patients instables hémodynamiquement ou neutropéniques (cf. tableau 21), qui ont reçu du fluconazole alors que, selon l'algorithme, l'amphotéricine B constituait le premier choix. Il faut noter que, chez ces patients, le deuxième choix de traitement est la caspofungine. Le fluconazole n'est donc pas une option de traitement pour eux à moins que des résultats de culture ne l'indiquent. Il faut ici aussi s'interroger s'il s'agit encore d'une hésitation que semblent avoir les cliniciens à utiliser l'amphotéricine B ou si les patients n'ont pas été diagnostiqués instables/neutropéniques lors de la sélection de l'antifongique.

Patients stables et non neutropéniques

Le PGTM a remarqué une utilisation fréquente de la caspofungine pour des patients pour qui le premier choix de traitement était le fluconazole dans le cas d'une candidose invasive probable ou prouvée. La caspofungine est un antifongique à prendre en considération pour des patients stables, s'il y a eu exposition préalable aux azoles ou chez qui on suspecte une souche résistante, ce qui ne semblait pas le cas dans les dossiers jugés non conformes.

Quelques dossiers se sont également révélés non conformes, car le clinicien avait opté pour le fluconazole alors que le collecteur de données avait remarqué une exposition préalable à un azole, ce qui aurait dû orienter son choix vers la caspofungine.

Candidose

Pour les patients souffrant de candidose, les CHU devront s'assurer que les cliniciens choisissent l'antifongique selon que le patient est hémodynamiquement stable ou non, neutropénique ou non, selon la présence potentielle d'une souche résistante aux azoles ou si une exposition préalable à un azole aura été prise en considération.

Neutropénie fébrile

La presque totalité des patients avec un diagnostic initial probable de neutropénie fébrile ont d'abord reçu une antibiothérapie à large spectre avant le début de la thérapie antifongique. Ces antibiotiques comportent habituellement une combinaison d'aminoside et de pénicilline ou céphalosporines. Le PGTM a noté cependant une faible conformité à l'algorithme de traitement antifongique.

On a remarqué notamment l'utilisation du fluconazole comme premier choix d'antifongique pour ces patients. Comme le fluconazole ne fait pas partie des options de traitement lors de l'utilisation d'un antifongique dans la neutropénie fébrile, le PGTM a réanalysé un échantillonnage de dossiers pour tenter d'identifier les situations particulières ayant mené à ce choix. Après vérification, il semble que, dans plusieurs cas, le clinicien était en présence d'une neutropénie fébrile mais avec des signes ou des symptômes de candidose, qui l'ont incité à traiter cette affection. Cependant, si on se réfère aux algorithmes de traitement, les patients neutropéniques souffrant d'une candidose devraient recevoir de l'amphotéricine B en premier choix ou de la caspofungine (en cas d'insuffisance rénale, d'intolérance ou d'inefficacité de l'amphotéricine B). Encore une fois, le clinicien était peut-être peu enclin à instaurer un traitement à l'amphotéricine B pour un patient recevant un aminoside. Dans plusieurs cas, le choix du fluconazole ne pouvait être expliqué et laisse croire qu'il ne s'agissait pas d'une thérapie optimale pour un tel patient. Sur 163 dossiers non conformes, le PGTM a noté que, dans 15 dossiers où le fluconazole avait constitué le premier choix d'antifongique, le clinicien avait choisi de passer à un deuxième antifongique parce que la réponse clinique avait été jugée insatisfaisante.

Neutropénie fébrile

Dans les cas de patients souffrant de neutropénie fébrile nécessitant un antifongique, les CHU devront réviser la thérapie antifongique afin de s'assurer que la sélection de l'agent soit optimale.

Effets indésirables

La section 2.3 rapporte les effets indésirables notés pendant l'utilisation des antifongiques. Le PGTM s'est intéressé aux effets indésirables liés à l'administration de l'amphotéricine B conventionnelle, vu la réticence de certains cliniciens à l'utiliser (cf. section 2.3). Les informations ci-incluses le sont à titre informatif, et le PGTM n'a pas vérifié de façon systématique la relation de cause à effet qui existait entre l'utilisation de l'antifongique et la survenue d'un effet indésirable quelconque.

ANALYSE DES DOSSIERS DE LA POPULATION PÉDIATRIQUE

Description de la population pédiatrique

Le PGTM a décrit l'utilisation d'antifongiques chez 261 patients pédiatriques pendant la période étudiée mais n'a pas réalisé d'évaluation qualitative de l'utilisation de ceux-ci.

Les antifongiques parentéraux ont surtout été administrés à de jeunes patients en oncologie, à l'unité de transplantation, aux soins intensifs ou dans une unité chirurgicale. Pratiquement tous les patients ont reçu une antibiothérapie à large spectre avant l'instauration de l'antifongique.

On a noté une neutropénie ou une insuffisance rénale chez 36 % et 60 % des patients, et on a relevé le décès de 23 % de la population pendant la période de collecte des données. Notons que le pourcentage de patients atteints de neutropénie fébrile ou d'insuffisance rénale varie grandement d'un centre à l'autre, ce qui peut avoir eu un impact important sur le choix des traitements sélectionnés par les cliniciens. Les candidoses, la neutropénie fébrile et l'aspergillose représentaient respectivement 29 %, 22 % et 2,3 % des indications pour lesquelles une thérapie antifongique était initiée. Une proportion importante de patients recevait un antifongique pour une indication autre (23 %). Près de 20 % des patients ont vu leur traitement interrompu en raison de résultats qui infirmaient la suspicion d'infection fongique. Il est intéressant de remarquer que les traitements d'antifongiques ont été donnés complètement à l'hôpital pour une grande proportion de patients. Les arrêts prématurés sont majoritairement liés à une non confirmation de l'infection et non à une mauvaise réponse au traitement ou à des effets indésirables. Seulement 11 % des patients avaient reçu une ordonnance pour un antifongique à leur congé de l'hôpital.

Aspergillose

Seulement six cas d'aspergillose ont pu être révisés par le PGTM. Les patients avaient reçu majoritairement de l'amphotéricine B liposomale (5/6) et un patient avait reçu du voriconazole par voie orale.

Candidose

Environ 20 % des patients souffrant de candidose étaient neutropéniques, 7 % étaient considérés instables hémodynamiquement et plus de 57 % avaient un certain degré d'insuffisance rénale. La très grande majorité des patients avaient reçu le fluconazole par voie parentérale comme premier antifongique utilisé.

Neutropénie fébrile

Près de 69 % des patients étaient considérés en insuffisance rénale, une très faible proportion n'était pas stable hémodynamiquement. La majorité des patients a reçu soit l'amphotéricine B liposomale (36 %), soit le fluconazole (40 %). Le choix du fluconazole pour une forte proportion de patients en neutropénie fébrile, tout comme pour les adultes, laisse à penser que l'on a peut-être suspecté la présence de candidose chez ces patients également.

CONCLUSION

L'élaboration des algorithmes de traitement a suscité des discussions animées parmi les experts et cliniciens concernés. L'utilisation, dans la pratique, des antifongiques correspond plus ou moins aux algorithmes et aux études cliniques publiés. De plus, pour plusieurs cliniciens l'amphotéricine B n'est plus une option à placer en première ligne de traitement. Des situations cliniques complexes et graves, la difficulté à identifier le pathogène et la mortalité liée à certaines de ces infections rendent difficile l'interprétation de l'utilisation des antifongiques dans les CHU. Le PGTM a cependant noté des tendances et émet des recommandations afin d'améliorer l'utilisation de cette classe de médicaments.

RECOMMANDATIONS DU PGTM POUR LE TRAITEMENT DES ADULTES

S'assurer que le statut du patient est connu et pris en considération (neutropénie – stabilité hémodynamique – état de la fonction rénale) avant de faire la sélection de l'antifongique.

Revoir le statut de l'amphotéricine B conventionnelle dans les CHU.

Statuer sur la place réelle de la caspofungine dans les CHU, dans l'ensemble, ce médicament semble être utilisé dans plusieurs sortes d'infections fongiques. Sa place dans le traitement optimal de l'aspergillose, de la candidose et de la neutropénie fébrile devrait donner lieu à des discussions entre les cliniciens du CHU dans le but de la définir plus précisément.

L'analyse PGTM en pédiatrie a relevé la fréquence d'utilisation et a décrit la population ayant reçu ces médicaments pendant la période étudiée. Le faible nombre de patients rend difficile l'élaboration de recommandations claires, les populations semblant très variables d'un centre à l'autre. Cependant, il ressort que, pour la période étudiée, le fluconazole a été l'antifongique le plus utilisé lors de diagnostic de candidose, alors que l'amphotéricine B (liposomale ou non) ou le fluconazole ont été utilisés dans une proportion à peu près équivalente lors de neutropénie fébrile.

RECOMMANDATIONS DU PGTM EN PÉDIATRIE

Tout comme chez l'adulte, il serait important de s'assurer que le statut du patient est connu et pris en considération (neutropénie – stabilité hémodynamique – état de la fonction rénale) pour sélectionner l'antifongique le plus judicieusement possible.

SECTION 5. AUTEURS ET RÉVISEURS

Auteur :

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Réviseur :

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Support Informatique :

Vincent Nault, SBIRE consultants informatique médicale

Mathieu Beaudoin, SBIRE consultants informatique médicale

Coordination :

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Responsables de la collecte des données :

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Céline Dupont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Karine Touzin, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Sainte-Justine (CHUSJ)

Réviseurs (comité scientifique PGTM) :

Dr Benoît Bailey, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Sainte-Justine (CHUSJ)

Benoît Cossette, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS)

Dre Louise Deschênes, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

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)

Nathalie Letarte, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Marie-Claude Michel, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

Elaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Sainte-Justine (CHUSJ)

Dr Raghu Rajan, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

France Varin, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Titre du document :

Les antifongiques par voie parentérale - Revue d'utilisation et analyse descriptive

Version du 30 octobre 2008

Approbation par le comité scientifique du rapport public : 30 octobre 2008

Le rapport avec les données agglomérées est disponible sur le site Web du PGTM à www.pgtm.qc.ca

SECTION 6. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

1. PGTM. Antifongiques : Prise de position dans le traitement de la candidose, l'aspergillose et la neutropénie fébrile. Février 2007, disponible au www.pgtm.qc.ca
2. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericine B for primary therapy of invasive aspergillosis. NEJM 2002; 347(6): 408-15.
3. Merck Frosst. Monographie du produit Caspofungine (Cancidas^R); 2006.
4. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik J, Wingard JR, Patterson TF. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. CID 2008; 46:327-60.

ANNEXE 1. PROTOCOLE PGTM

Analyse descriptive – RUM

1. But et objectifs

- ◆ Décrire la population ayant reçu des antifongiques parentéraux durant la période étudiée (population pédiatrique et adulte)
- ◆ Décrire l'utilisation des antifongiques dans les cinq centres hospitaliers universitaires du Québec (population pédiatrique et adulte).
- ◆ Comparer l'utilisation des antifongiques dans les cas d'aspergillose, de candidose invasive et dans le traitement empirique de la neutropénie fébrile avec les recommandations du document publié par le PGTM pour la population adulte.

2. Médicaments à l'étude

Les antifongiques pour administration parentérale suivants sont à l'étude pour le traitement de l'aspergillose, de la candidose invasive et pour le traitement empirique de la neutropénie fébrile : toutes les formes d'amphotéricine B, la caspofungine, le voriconazole et le fluconazole.

Paramètres étudiés

Plus spécifiquement :

- ◆ Étude du choix de l'antifongique en fonction de l'infection documentée ou suspectée (vs algorithme du document du PGTM)
 - documentation des raisons du passage ou de l'ajout d'un autre antifongique en cours de traitement
 - Identification des facteurs de risque
 - Utilisation d'un relais oral
- ◆ Effets indésirables observés

3. Période de collecte

Critères de sélection :

3.1 Repérer tous les dossiers de patients ayant reçu un des médicaments à l'étude entre le 1^{er} avril 2006 et le 31 mars 2007 (inclusivement)

- ◆ Nouvelles ordonnances et renouvellements (en cours de traitement)
- ◆ Tous les patients sont étudiés (pas d'échantillonnage)
- ◆ Tous les pavillons de votre centre doivent être inclus

3.2 Séparer la population adulte de la population pédiatrique

3.2.1 Population adulte

Le PGTM désire pouvoir étudier approximativement 100 dossiers « adultes » par centre.

- ◆ Pour les centres avec 150 dossiers ou moins (patients différents)
 - TOUS les dossiers doivent être revus
- ◆ Pour les centres avec 151 à 299 dossiers (patients différents)
 - Échantillonner de la façon suivante :
Après avoir classé les patients selon la date de l'ordonnance initiale de l'antifongique parentéral, sélectionner un dossier sur deux (ex : patient 1, 3, 5, etc.)
- ◆ Pour les centres avec disposant de 300 dossiers ou plus (patients différents)
 - Échantillonner de la façon suivante :
Après avoir classé les patients selon la date de l'ordonnance initiale de l'antifongique parentéral, sélectionner un dossier sur trois (ex : patient 1, 4, 7, etc.)

3.2.2 Population pédiatrique

Le PGTM désire pouvoir étudier approximativement 100 dossiers « pédiatriques » par centre.

- ◆ Pour les centres avec 150 dossiers ou moins (patients différents)
 - TOUS les dossiers doivent être revus
- ◆ Pour les centres avec 150 à 299 dossiers (patients différents)
 - Échantillonner de la façon suivante :
Après avoir classé les patients selon la date de l'ordonnance initiale de l'antifongique parentéral, sélectionner un dossier sur deux (ex : patient 1, 3, 5, etc.)

Note : l'analyse destinée à la production du rapport PGTM (données regroupées de tous les CHU) tiendra compte de l'échantillonnage du CHU s'il y a lieu (poids des données du CHU dans les statistiques globales)

4. Collecte de données

4.1 Bases de données

- ◆ Un fichier ACCESS est joint à cet envoi pour la réalisation de cette étude : « antifongiques_XP ». Le choix « Saisie des données » vous permet, sous la forme d'un formulaire (frmDémographique), d'entrer les données nécessaires à cette analyse.
- ◆ Le choix « Visualiser et valider les données » vous permet de garder (lorsque imprimé) la correspondance entre le numéro d'étude et le numéro de dossier hospitalier.
- ◆ Attribuez à chaque patient un numéro d'étude à 4 chiffres.
 - CHUM : les numéros doivent commencer par 1 (ex : 1001, 1002)
 - CUSM : les numéros doivent commencer par 2
 - CHUS : les numéros doivent commencer par 3
 - CHUQ : les numéros doivent commencer par 4
 - CHU SJ : les numéros doivent commencer par 5
- ◆ **Le numéro d'étude que vous avez attribué doit être unique, assurez-vous de ne pas utiliser le même numéro plus d'une fois.**
- ◆ Si la saisie de données se fait à l'extérieur de votre centre. Le tableau en annexe 3 peut être imprimé et vous permettre temporairement de tenir à jour la correspondance entre le numéro d'étude et le numéro de dossier. Lorsque la saisie est achevée, la production du rapport dans « Visualiser et valider les données » vous permettra d'y intégrer le numéro de dossier hospitalier.

4.2 Informations générales

- ◆ **IMPORTANT** : Si vous réalisez la saisie de données directement à l'écran, **il faut utiliser la souris pour passer au champ suivant** (l'utilisation du curseur semblera fonctionner, les valeurs s'afficheront sur la feuille de collecte mais n'apparaîtront pas dans le fichier de la base de données) il s'agit d'un problème lié au logiciel ACCESS qu'on ne peut contourner pour le moment.
- ◆ Le numéro d'étude est un numéro que vous attribuez au patient (**différent de son numéro de dossier hospitalier**). Vous devez conserver la correspondance entre les deux numéros pour effectuer l'analyse locale ultérieure (annexe 2). Toutes les analyses PGTM utiliseront le numéro d'étude dans les communications.
 - Si un patient est hospitalisé plus d'une fois pour des épisodes différents, il reçoit chaque fois un nouveau numéro (par ex. deux neutropénies fébriles dans l'année doivent être considérées comme des événements distincts, c.-à-d. deux formulaires de collecte, deux numéros d'étude) ;
 - Un patient qui est réhospitalisé pour le traitement de la même infection fongique : l'information du traitement de l'infection devrait se retrouver sur un numéro d'étude (un formulaire).
- ◆ Collecte papier : les informations peuvent être recueillies à l'aide du formulaire papier (cf. annexe 1) mais doivent être saisies dans la base de données avant d'être transmises au centre responsable de l'analyse.
- ◆ N.B. Photocopier le formulaire en annexe pour réaliser la collecte de données.

- ◆ vous devez conserver une copie électronique du fichier et les copies papier jusqu'à la fin de l'étude (production du rapport)
- ◆ **Ne pas modifier les choix dans les menus déroulants** (si votre réponse n'est pas disponible, sélectionner « autre » et y inscrire les données).
- ◆ **Ne pas changer le nom de la base de données, ne pas modifier la structure de la base de données, des tables, des formulaires ou requêtes.**
- ◆ **Pour les problèmes d'ordre technique, contacter :**

4.3 Précisions

- ◆ **Les définitions des termes accompagnés d'une astérisque (*) utilisés dans le formulaire de collecte sont fournies à l'annexe 3**
- ◆ « **No d'étude** » : numéro que vous attribuez au patient
- ◆ S.V.P. indiquez clairement dans vos dossiers les patients qui vous ont été transférés d'autres centres hospitaliers et dont le traitement antifongique n'a pas été entrepris dans votre centre.
- ◆ **Caractéristiques du patient :**
 - Pour identifier les caractéristiques du patient, vous devez consulter les documents suivants :
 - Vérification de la feuille sommaire : la mention sur cette feuille d'insuffisance rénale, hépatique ou d'instabilité hémodynamique est suffisante pour remplir la section 1. La clairance de la créatinine doit être calculée (sauf pour les patients n'ayant reçu que du fluconazole).
 - Les notes médicales doivent être consultées au début, lors de la modification et à l'arrêt du traitement antifongique pour vérifier les caractéristiques du patient :
 - **Section 1. S.V.P. noter les caractéristiques à la première administration du premier antifongique ;**
 - Pour les patients **n'ayant reçu que du fluconazole** : les informations sur la fonction rénale, la clairance rénale et la fonction hépatique ne sont pas nécessaires ;
 - Insuffisance hépatique : rechercher l'information sur la feuille sommaire.
- ◆ **Diagnostic** : sélectionner un diagnostic
 - Les sections 3, 4, 5 et 6 doivent être remplies pour les diagnostics d'aspergillose, de candidose et de neutropénie fébrile seulement.
- ◆ **Section 3 :**
 - Si le premier diagnostic est « neutropénie fébrile », S.V.P. cocher « ? » à 3A ;
 - 3B : S.V.P. cocher « identifié » (culture) ou « suspecté » (par exemple note médicale, pathogène probable selon tableau clinique) ;
 - il y a possibilité d'inscrire un autre pathogène en « 2 » si une autre culture a été effectuée après la première et qu'un organisme (identique ou différent) est identifié.
- ◆ **Section 4 :**
 - 4A : Faire la différence entre une « prophylaxie orale » et le début d'un traitement d'une infection fongique à l'aide d'un antifongique oral. Décrire la prophylaxie à la section 4. Le traitement antifongique oral devrait être inscrit à la section 5.
 - 4B : Le PGTM n'évaluera pas les antibiotiques administrés avant l'antifongique dans les cas de neutropénie fébrile, couverture antibiotique à « large spectre » selon les politiques en vigueur dans votre centre.

◆ **Section 5 :**

- **Date début et de la fin du traitement :** AAAA/MM/JJ ;
- Noter la **séquence** de traitement ; l'interruption temporaire d'un antifongique (avec reprise de celui-ci) ne doit pas être inscrite comme une administration de deux antifongiques distincts : le but de l'exercice étant de valider le choix des antifongiques selon le diagnostic vs les algorithmes de traitement du document PGTM ;
- Effets indésirables : note au dossier que l'EI a été observé (le PGTM ne fournit pas de valeur pour l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie) ;
- **Raison du passage d'un antifongique à un autre :** Si vous sélectionnez « Insuffisance rénale » : S.V.P. précisez la Clcr avant le changement (en ml/min).

◆ **Section 6 :**

- **Statut à la fin du traitement :**
 - Pour les patients ayant quitté l'hôpital en cours d'année (c.-à-d. avant la fin de notre période de collecte, préciser si le patient était toujours en cours de traitement (traitement poursuivi à la maison ou dans un autre centre avec antifongique parentéral ou oral) ;
 - Ne pas tenir compte des informations obtenues après le 31 mars 2007 ;
 - Les patients inclus mais toujours en traitement au 31 mars 2007 seront considérés « en cours de traitement ».

Référence :

1. Antifongiques évaluation complète dans le traitement de la candidose, de l'aspergillose et de la neutropénie fébrile. PGTM, 2007

ANNEXE 2. FEUILLE DE COLLECTE

CHU [_____] No étude [_____] **PGTM 2007 Analyse-descriptive – RUM Antifongiques**

Âge du patient [_ _] Patient décédé pendant la période de collecte [___] non [___] oui
Localisation du patient lors de la première dose [___] soins intensifs [___] unité chirurgicale [___] oncologie
[___] unité de transplantation [___] unité des grands brûlés [___] médecine interne [___] autre :

1. Caractéristiques du patient à l'initiation du premier antifongique (SVP cocher tous ce qui est pertinent)

[___] neutropénique* [___] insuffisant hépatique [___] instabilité hémodynamique*
[___] insuffisant rénal (note au dossier, sur la feuille sommaire) ou à risque* Clcreat : _____ ml/min

2. Diagnostic initial « probable »: (lors de la première dose d'antifongique)

[___] aspergillose [___] candidose [___] neutropénie fébrile (traitement empirique*)
[___] prophylaxie lors de greffe [___] traitement préemptif* [___] ? [___] autre, décrire :

SVP compléter les questions suivantes pour les diagnostics d'aspergillose, de candidose et de neutropénie fébrile

3. A) Pathogène suspecté à l'initiation du premier antifongique (Culture, rapport de laboratoire, image pulmonaire, etc.)

[___] C.albicans [___] autre candida [___] aspergillus [___] ? [___] autre, décrire :

Sensibilité du pathogène notée au dossier [___] non [___] oui SVP identifier les antifongiques [___] [___] [___] [___] [___]

Note au dossier suspicion de souche résistante [___] non [___] oui

3. B) Pathogène [___] identifié ou [___] suspecté en cours de traitement

1- [___] C.albicans [___] Autre candida [___] aspergillus [___] ? [___] autre, décrire :

Sensibilité du pathogène notée au dossier [___] non [___] oui SVP identifier les antifongiques [___] [___] [___] [___] [___]

Note au dossier suspicion de souche résistante [___] non [___] oui

2- Pathogène [___] identifié ou [___] suspecté en cours de traitement

[___] C.albicans [___] Autre candida [___] aspergillus [___] ? [___] autre, décrire :

Sensibilité du pathogène notée au dossier [___] non [___] oui SVP identifier les antifongiques [___] [___] [___] [___] [___]

Note au dossier suspicion de souche résistante [___] non [___] oui

Dans le cas d'une candidose, des sites d'infection ont été notés [___] non [___] oui, si oui combien ? [___] NSP [___]

4. A) le patient a reçu une prophylaxie antifongique orale avant le traitement parentéral [___] non [___] oui SVP identifier [___]

B) dans le cas d'une neutropénie fébrile, le patient reçoit des antibiotiques à large spectre [___] non [___] oui

S.V.P. utiliser les numéros suivant pour identifier l'antifongique dans le questionnaire : (1) amphotéricine B conventionnelle (2) amphotéricine liposomale (AmBisome^{MD})

(3) amphotéricine complexe lipidique (Abelcet^R) (4) caspofungine (5) itraconazole (6A) voriconazole PO (6B) voriconazole IV (7A) fluconazole PO (7B) fluconazole IV (8) kétoconazole (9) autre

5. Antifongique 1 : S.V.P. identifier : [___] **Date début** [___/___/___] **Date fin** [___/___/___]

SVP documenter l'utilisation de pré médication lors de l'administration de l'antifongique (administrée avec toutes les doses) [___] non [___] oui

Effets indésirables observés [___] réaction liée à la perfusion (frissons, fièvre, myalgie arthralgie i.e. amphotéricine) [___] problèmes visuels [___] effet hématologique [___] toxicité rénale [___] hypokaliémie [___] hypomagnésémie [___] toxicité hépatique [___] hypersensibilité [___] effet gastro-intestinal

Passage de l'antifongique 1 à antifongique 2

[___] réponse jugée insatisfaisante a causé le passage à antifongique 2 [___] insuffisance rénale a causé le passage à antifongique 2 Clcreat : _____ ml/min
[___] EI/intolérance a causé le passage à antifongique 2 [___] résultat de culture/laboratoire/image pulmonaire etc. a causé le passage à antifongique 2
[___] raison du passage à antifongique 2 inconnue [___] autre raison :

Antifongique 2 : SVP identifier : [___] **Date début** [___/___/___] **Date fin** [___/___/___]

SVP documenter l'utilisation de pré médication lors de l'administration de l'antifongique administrée avec toutes les doses [___] non [___] oui

Effets indésirables observés [___] réaction liée à la perfusion (frissons, fièvre, myalgie arthralgie i.e. amphotéricine) [___] problèmes visuels [___] effet hématologique [___] toxicité rénale [___] hypokaliémie [___] hypomagnésémie [___] toxicité hépatique [___] hypersensibilité [___] effet gastro-intestinal

Passage de l'antifongique 2 à antifongique 3

[___] réponse jugée insatisfaisante a causé le passage à antifongique 3 [___] insuffisance rénale a causé le passage à antifongique 3 Clcreat : _____ ml/min
[___] EI/intolérance a causé le passage à antifongique 3 [___] résultat de culture/laboratoire/image pulmonaire etc. a causé le passage à antifongique 3
[___] raison du passage à antifongique 3 inconnue [___] autre raison :

Antifongique 3 : SVP identifier : [___] **Date début** [___/___/___] **Date fin** [___/___/___]

SVP documenter l'utilisation de pré médication lors de l'administration de l'antifongique administrée avec toutes les doses [___] non [___] oui

Effets indésirables observés : [___] réaction liée à la perfusion (frissons, fièvre, myalgie arthralgie i.e. amphotéricine) [___] problèmes visuels [___] effet hématologique [___] toxicité rénale [___] hypokaliémie [___] hypomagnésémie [___] toxicité hépatique [___] hypersensibilité [___] effet gastro-intestinal

Passage de l'antifongique 3 à antifongique 4

[___] réponse jugée insatisfaisante a causé le passage à antifongique 4 [___] insuffisance rénale a causé le passage à antifongique 4 Clcreat : _____ ml/min
[___] EI/intolérance a causé le passage à antifongique 4 [___] résultat de culture/laboratoire/image pulmonaire etc. a causé le passage à antifongique 4
[___] raison du passage à antifongique 4 inconnue [___] autre raison :

Antifongique 4 : SVP identifier : [___] **Date début** [___/___/___] **Date fin** [___/___/___]

SVP documenter l'utilisation de pré médication lors de l'administration de l'antifongique administrée avec toutes les doses [___] non [___] oui

Effets indésirables observés [___] réaction liée à la perfusion (frissons, fièvre, myalgie arthralgie i.e. amphotéricine) [___] problèmes visuels [___] effet hématologique [___] toxicité rénale [___] hypokaliémie [___] hypomagnésémie [___] toxicité hépatique [___] hypersensibilité [___] effet gastro-intestinal

Combinaison 1 et 2 [___] **ou 2 et 3** [___] **ou 3 et 4** [___] [___] réponse jugée insatisfaisante a causé l'utilisation d'une combinaison d'antifongiques
[___] fungi avec sensibilité réduite requérant une combinaison d'antifongiques [___] autre raison :

SVP documenter si un antifongique est prescrit au congé du patient [___] NSP [___] non [___] oui Identifier SVP [___]

6. Statut final au 31 mars 2007 [___] traitement en cours [___] traitement terminé [___] décès en cours de traitement [___] non disponible

[___] traitement interrompu **RAISON** : [___] traitement empirique et défervescence/augmentation des neutrophiles [___] effets indésirables

[___] autre source d'infection identifiée [___] autre :

SVP utiliser les numéros suivant pour identifier l'antifongique dans le questionnaire : (1) amphotéricine B conventionnelle (2) amphotéricine liposomale (AmBisome^{MD}) (3) amphotéricine complexe lipidique (Abelcet^R) (4) caspofungine (5) itraconazole (6A) voriconazole PO (6B) voriconazole IV (7A) fluconazole PO (7B) fluconazole IV (8) kétoconazole (9) autre

ANNEXE 4. INFORMATIONS UTILES

Pré médication lors de l'administration d'un antifongique : par exemple, diphenhydramine et /ou hydrocortisone et/ou mépéridine

Définition :

Neutropénie : $< 0.5 \times 10^9$ neutrophiles /L sang

Insuffisance rénale, à risque d'insuffisance rénale : Cl créat < 60 ml/min., note à la feuille sommaire
« **A risque d'insuffisance rénale** » : médication concomitante néphrotoxique (aminoglycoside, furosémide, cyclosporine, tacrolimus, gancyclovir, acyclovir)

Prophylaxie antifongique :

Traitement qui a pour but de prévenir le développement d'une infection fongique invasive durant une période de risque. La clientèle cible est entre autre, les patients sidéens, les receveurs de greffe d'organes solides ainsi que certains patients de soins intensifs.

Traitement préemptif :

Thérapie chez les patients à haut risque présentant des signes cliniques d'infection (tableau septique préoccupant sans autre documentation microbiologique), avec colonisation de plusieurs sites par *Candida* spp et des facteurs de risque de candidose invasive. Se définit aussi comme une thérapie antifongique chez patients lors de suspicion d'infection en présence de résultats microbiologiques non probants.

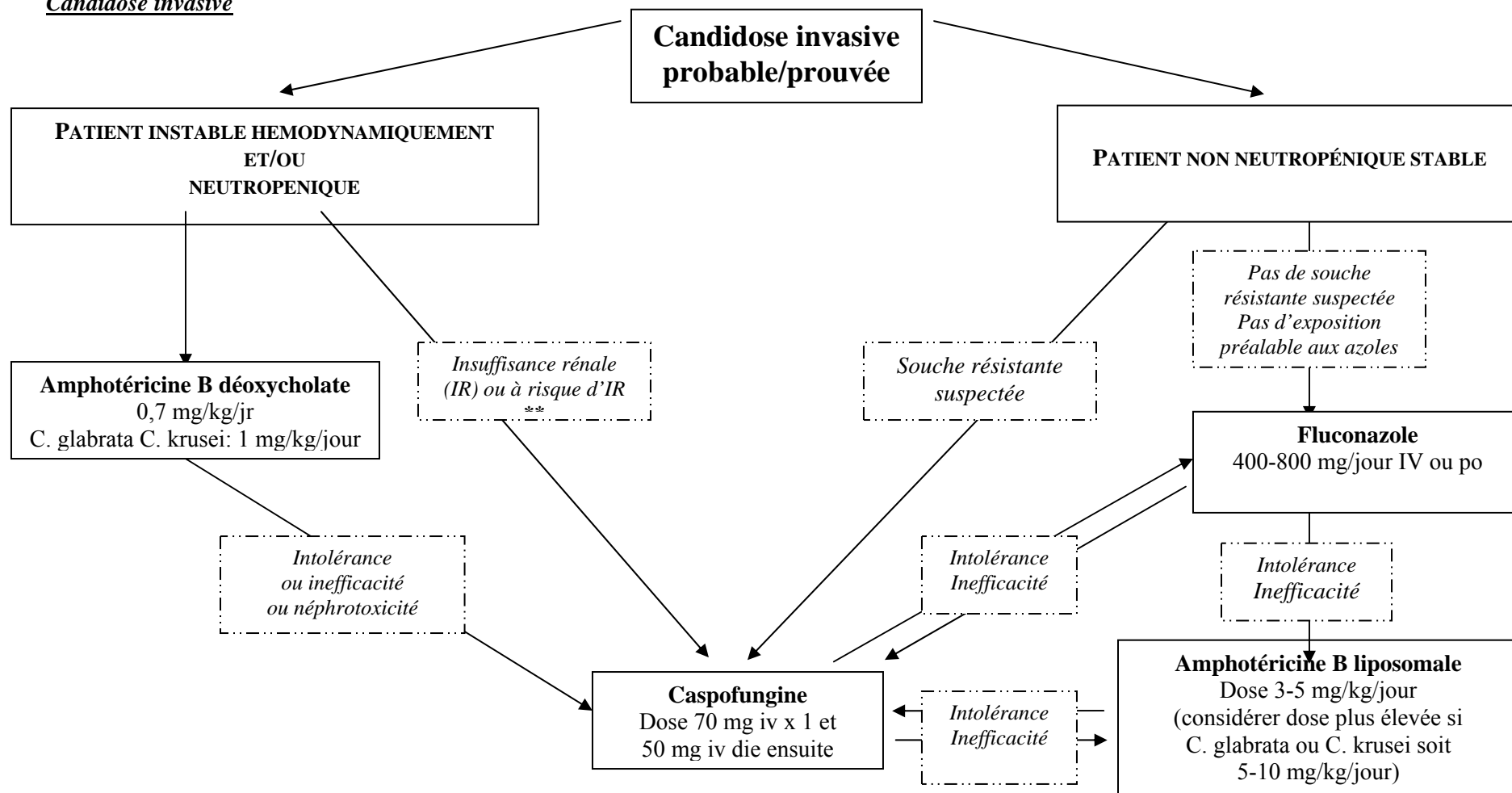
Traitement empirique :

Thérapie antifongiques chez des patients pour qui l'on soupçonne une infection fongique en l'absence de preuve microbiologique, histologique ou sérologique et ce dans le but de prévenir une infection invasive chez les populations à risque.

« **Hémodynamiquement instable** »: administration de vasopresseurs pour maintenir la pression artérielle, note au dossier

ANNEXE 5. ALGORITHMES DE TRAITEMENT

Candidose invasive

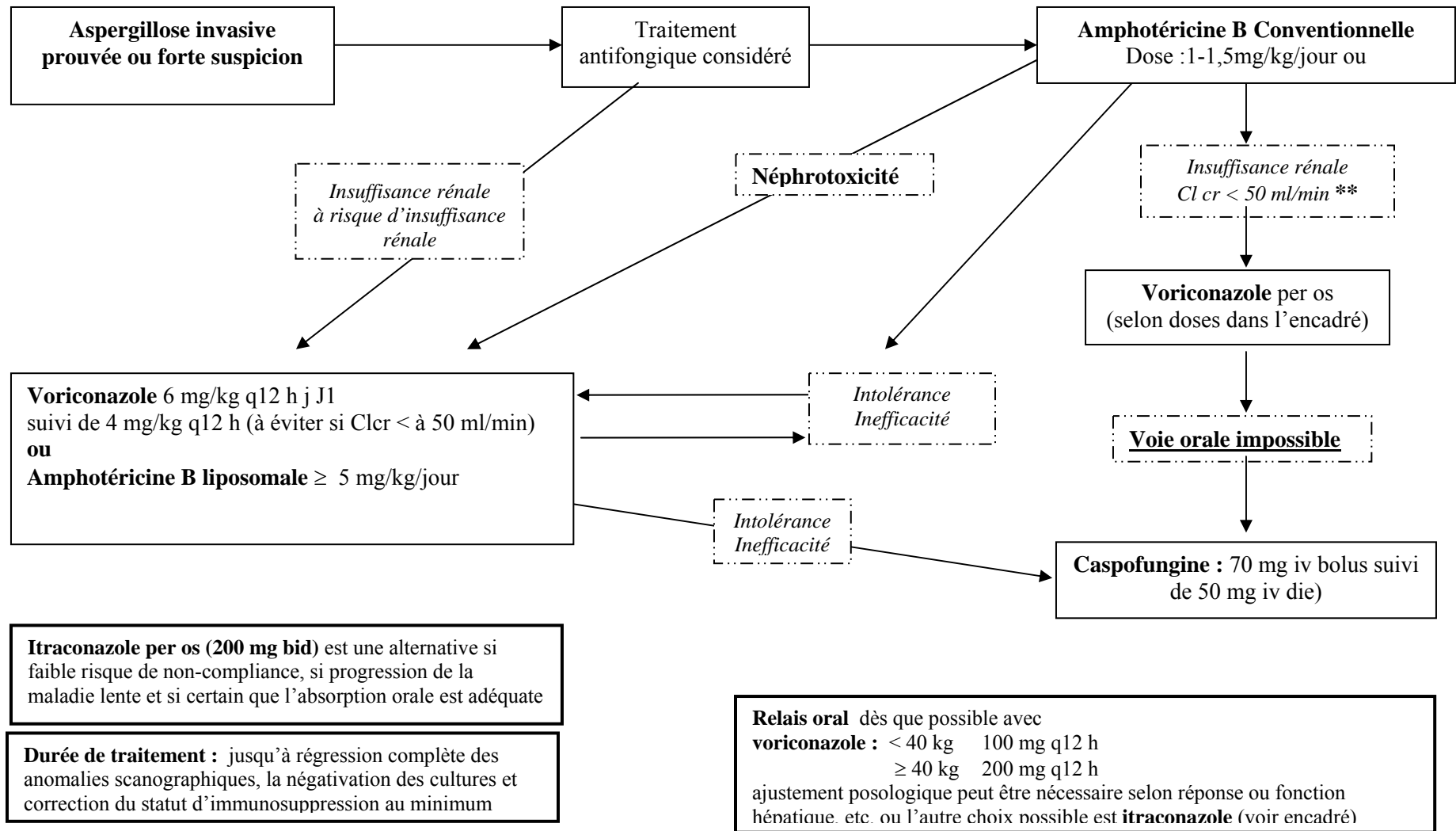


Durée de traitement : jusqu'à 14 jours après la dernière culture positive et la résolution des signes et symptômes cliniques (en l'absence de foyer d'infections secondaires)

Le voriconazole est une alternative chez les patients non -neutropéniques présentant une intolérance ou une contre-indication au fluconazole ou à l'amphotéricine B (aucune donnée disponible chez neutropéniques)

*On peut considérer qu'il y a une insuffisance rénale significative lorsque le taux de filtration glomérulaire estimé est inférieur à 60 ml/min./1,73m² selon MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

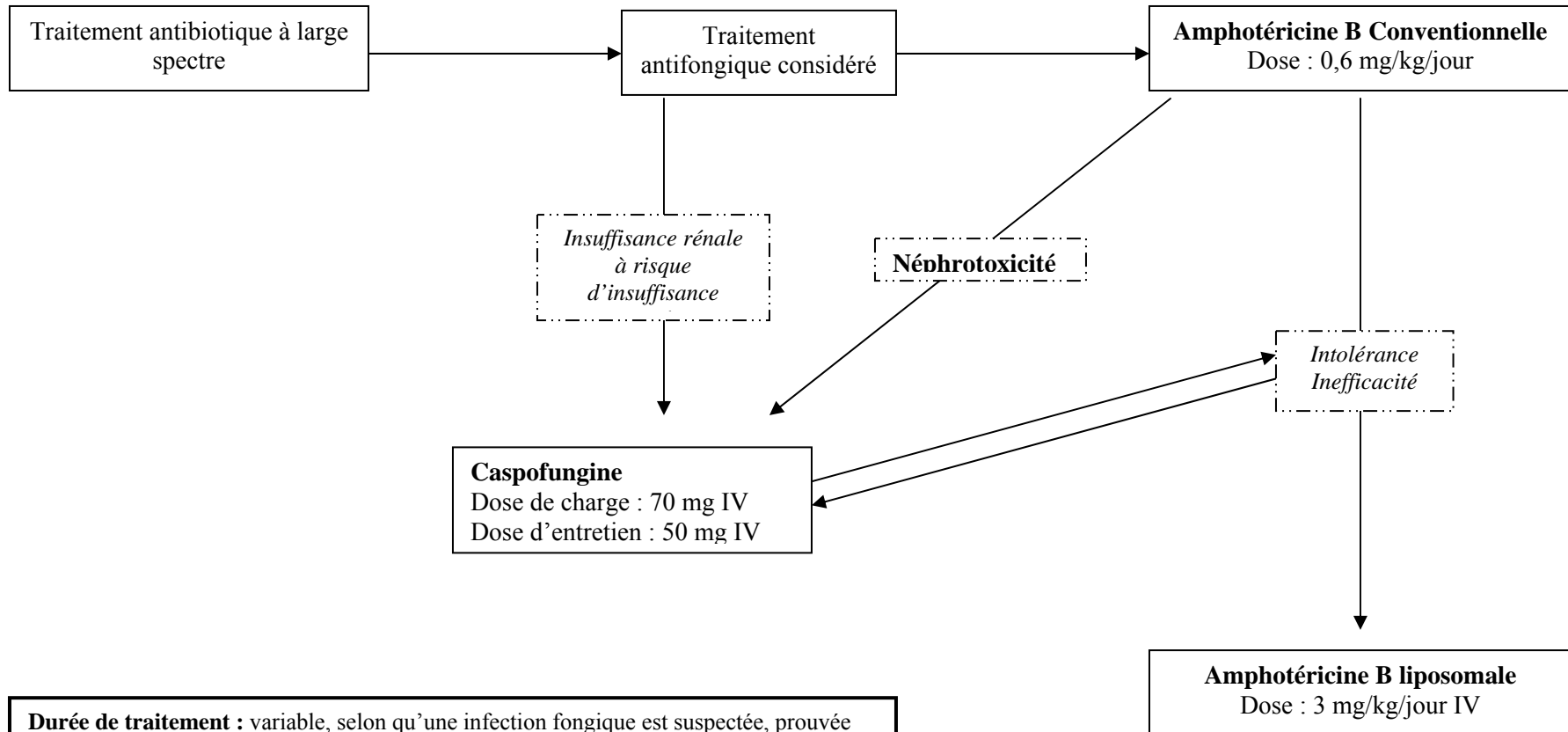
Aspergillose invasive



****le voriconazole intraveineux est contre-indiqué en présence d'une Cl cr < 50 ml/min en raison du véhicule dans la solution i.v.**

*On peut considérer qu'il y a une insuffisance rénale significative lorsque le taux de filtration glomérulaire estimé est inférieur à 60 ml/min./1,73m² selon MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Neutropénie fébrile*



Durée de traitement : variable, selon qu'une infection fongique est suspectée, prouvée ou qu'il y a défervescence et augmentation des neutrophiles

Infection fongique prouvée/probable : traitement selon l'organisme identifié ou suspecté

Inspiré de l'algorithme réalisé par S. Carle, CUSM (dernière révision : 2005)

*On peut considérer qu'il y a une insuffisance rénale significative lorsque le taux de filtration glomérulaire estimé est inférieur à 60 ml/min./1,73m² selon MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

ANNEXE 6. PATHOGÈNES IDENTIFIÉS

Tableau 43 Pathogènes identifiés ou suspectés lors du choix du premier antifongique pour les patients ayant un diagnostic suspecté ou probable d'aspergillose, de candidose ou de neutropénie fébrile.

		PGTM (n=724)*
Aspergillus	suspecté à l'initiation	41 (6%)
Candida albicans	suspecté à l'initiation	71 (10%)
	Identifié avant l'initiation	150 (21%)
Candida non spécifié	suspecté à l'initiation	293 (40%)
Autre Candida**	suspecté à l'initiation	14 (2%)
	Identifié	40 (6 %)
Inconnu		109 (15 %)
Autre		8 (1 %)

* plus d'un pathogène pouvait avoir été identifié ou suspecté à l'initiation de l'antifongique

** Description des « autres Candida » :

PGTM : 6 *C. glabrata*, 4 *C. guillemondii*, 3 *C. lusitaniae* et *C. fatama*, 8 *C. lusitaniae*, 8 *C. parapsilosis*, 14 *C. tropicalis*, 2 *Candida krusei*