



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

# ANALYSE DESCRIPTIVE DE L'UTILISATION DES ANTIFONGIQUES DANS LES CHU DU QUEBEC

## PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

---

*Analyse descriptive*

Le pGTm est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec



---

Approuvé par le 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 .....	5
SECTION 1. DESCRIPTION DE L'ÉTUDE .....	7
1.1 BUTS ET OBJECTIFS.....	7
1.2 MÉTHODOLOGIE .....	7
SECTION 2. DESCRIPTION DE LA POPULATION ADULTE .....	9
2.1 POPULATION .....	9
SECTION 3. INTENTION THÉRAPEUTIQUE .....	12
3.1 UTILISATION GLOBALE DES ANTIFONGIQUES .....	12
3.2 CHOIX DE L'ANTIFONGIQUE SELON LES CARACTÉRISTIQUES DU PATIENT .....	13
3.3 JUSTIFICATION DE LA PRESCRIPTION DU PREMIER ANTIFONGIQUE REÇU .....	14
3.4 INTENTION THÉRAPEUTIQUE À LA PREMIÈRE DOSE D'ANTIFONGIQUE .....	15
3.5 INTENTION THÉRAPEUTIQUE FINALE .....	19
SECTION 4. AGENTS PATHOGÈNES (SECTION ADULTE) .....	22
4.1 AGENTS PATHOGÈNES SUSPECTÉS.....	22
4.2 AGENTS PATHOGÈNES IDENTIFIÉS .....	22
4.3 ORIGINE DES PRÉLÈVEMENTS .....	23
4.4 DIVERS.....	23
4.4.1 INTERACTIONS.....	23
4.4.2 ANTIFONGIQUES AU CONGÉ.....	23
SECTION 5. RAISONS ASSOCIÉES AU CHANGEMENT D'ANTIFONGIQUE.....	24
SECTION 6. COMBINAISONS D'ANTIFONGIQUES .....	25
6.1 TYPES DE COMBINAISONS .....	25
6.2 RAISONS DE LA COMBINAISON DES ANTIFONGIQUES.....	26
6.3 DURÉE DE LA COMBINAISON D'ANTIFONGIQUES .....	26
SECTION 7. ANALYSE ET COMMENTAIRES – SECTION ADULTE .....	27
7.1 POPULATION .....	27
7.2 INTENTION THÉRAPEUTIQUE INITIALE .....	27
7.2.1 PROPHYLAXIE .....	28
7.2.2 TRAITEMENT EMPIRIQUE .....	30
7.2.3 TRAITEMENT CURATIF .....	31
7.3 INTENTION THÉRAPEUTIQUE FINALE (TABLEAUX 19, 20A) .....	34
7.4 AGENTS PATHOGÈNES (TABLEAUX 21, 22).....	34
7.5 DIVERS.....	34
7.5.1. PROPHYLAXIE ORALE AVANT INCLUSION .....	34
7.5.2. INTERACTIONS.....	34
7.5.3 ANTIFONGIQUES AU DÉPART (TABLEAU 24).....	35
7.6 RAISONS ASSOCIÉES AUX CHANGEMENTS D'ANTIFONGIQUES (TABLEAU 25).....	35
7.7 COMBINAISONS D'ANTIFONGIQUES (TABLEAUX 26,27).....	35
SECTION 8. LIMITES DE L'ÉTUDE ET RECOMMANDATIONS.....	36
SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES .....	38
SECTION 10. AUTEURS ET RÉVISEURS .....	41

ANNEXE 1 GLOSSAIRE DES ABRÉVIATIONS .....	42
ANNEXE 2 DÉFINITIONS.....	43

## 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. Le PGTM a donc 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 sont prescrits dans les CHU les antifongiques sélectionnés, soit : amphotéricine B liposomale, anidulafungine, caspofongine, micafungine, posaconazole, voriconazole. La période à l'étude s'est échelonnée entre le 1<sup>er</sup> avril 2014 et le 31 mars 2015.

### Résultats

- Un total de 1086 antifongiques ont été prescrits à 604 patients pour de la prophylaxie ou un traitement.
- Le posaconazole est principalement utilisé lors de prophylaxie (72 %) alors que tous les autres antifongiques sont surtout prescrits pour des traitements (confirmés ou soupçonnés).
- Le voriconazole (77 %) est l'agent le plus prescrit lors de l'aspergillose soupçonnée ou confirmée et les échinocandines (80 %) sont les agents les plus utilisés lors de candidoses (soupçonnées ou confirmées).
- Les échinocandines (68 %) sont aussi très utilisées lors d'épisodes de neutropénie fébrile.
- Selon les lignes directrices, les patients suivants auraient reçu des antifongiques pour une raison ne figurant pas au dossier :
  - 17 % (25 patients) pour une prophylaxie
  - 44 % (99 patients) pour un traitement empirique
- Lors d'un traitement curatif, selon les lignes directrices, les patients suivants auraient reçu des antifongiques pour une raison ne figurant pas au dossier :
  - 7 % (5 patients) pour un traitement d'aspergillose
  - 53 % (40 patients) pour un traitement d'une candidose
 Ces 40 patients (53 %) ont reçu un antifongique en traitement de première intention de la candidose, sans avoir reçu au préalable de fluconazole ou d'amphotéricine B.

#### Prophylaxie ou traitement à l'initiation de l'antifongique (N=604)

	Amphotéricine B liposomale	Anidulafungine	Caspofongine	Micafungine	Posaconazole	Voriconazole
Prophylaxie (n=151)	2 (1,3 %)	1 (0,7 %)	19 (12,6 %)	0	108 (71,5 %)	21 (13,9 %)
Traitement empirique (n=259)	24 (9,3 %)	2 (0,8 %)	141 (54,4 %)	30 (11,6 %)	8 (3,1 %)	54 (20,8 %)
Traitement curatif (n=194)	22 (11,3 %)	0	87 (44,8 %)	10 (5,2 %)	9 (4,6 %)	66 (34 %)
Aspergillose (n=104)	5 (4,8 %)	0	15 (14,4 %)	1 (1 %)	3 (2,9 %)	80 (76,9 %)
Candidose (n=99)	4 (4 %)	0	66 (66,7 %)	13 (13,1 %)	3 (3 %)	13 (13,1 %)
Neutropénie fébrile (n=100)	4 (4 %)	0	42 (42 %)	15 (15 %)	19 (19 %)	20 (20 %)

### **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 en priorité :
  - 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.
  - pour les traitements empiriques
- 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.
- Veiller à ce que le choix du posaconazole lors de prophylaxie primaire soit adéquat;
- Veiller à ce que les combinaisons d'antifongiques soient justifiées;
- Veiller à ce que l'utilisation du voriconazole IV pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave soit justifiée et sécuritaire (les bienfaits surpassent les risques);
- Veiller à ne pas oublier de remplacer la voie parentérale par la voie orale dès que la condition clinique du patient le permet;
- Améliorer les informations disponibles au dossier du patient en détaillant dans les notes d'évolution, notamment les renseignements associés 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 sont prescrits dans les CHU les antifongiques sélectionnés, 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 nous le jugeons utile.

#### Objectifs

- Décrire les antifongiques utilisés pour la population adulte sélectionnée pendant la période étudiée, dans les centres hospitaliers universitaires du Québec.
- Décrire les antifongiques utilisés pour la population pédiatrique sélectionnée pendant la période étudiée, 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. scan,  $\beta$ -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.

Un maximum de 50 dossiers d'adultes et de 50 dossiers pédiatriques par CHU pour chacun des antifongiques sélectionnés pendant la période sélectionnée était visé, 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 effectuait 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) pour chacun des antifongiques étudiés a eu lieu. Par la suite, la formule Excel « aléatoire » a servi à sélectionner le nombre de patients désiré pour 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 entre le 1<sup>er</sup> avril 2014 et le 31 mars 2015.

### Collecte de données

Une collecte de données rétrospective a été effectuée à partir des informations retrouvées 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 été utilisé pour la colligation des informations recueillies dans les dossiers (annexe 2). Par la suite, la saisie des données a été effectuée localement dans la base de données Access.

### Analyse

L'analyse des informations saisies par chacun des CHU et rassemblées dans le fichier Access a fourni les résultats présentés dans ce rapport. La population adulte et la population pédiatrique ont été analysées séparément. Les résultats sont présentés globalement dans le rapport du PGTM, mais seront analysés localement. Chaque CHU est responsable d'assurer le suivi de ses résultats.

### Confidentialité

Les informations anonymisées de chacun des CHU ont été transmises au centre responsable de l'analyse (se référer au protocole en 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 ADULTE

### 2.1 Population

Le tableau 1 décrit les caractéristiques générales de la population étudiée. Au total, 604 patients adultes sont inclus dans cette étude. Tous les patients sélectionnés ont été retenus pour l'analyse, quelle que soit l'intention de traitement associée à l'antifongique (1<sup>re</sup>, 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup>, etc.). Pour certains antifongiques, la cible de 50 patients n'a pas été atteinte dans tous les CHU (amphotéricine B, anidulafungine, micafungine, posaconazole). La proportion d'hommes est supérieure à celle des femmes. L'âge moyen des patients ayant reçu un antifongique est de 58 ans. Environ 40 % des patients se retrouvent à l'unité de soins intensifs lors de l'administration du début d'un traitement à l'antifongique étudié. Un taux de décès de 35 % est rapporté à la fin de la période de collecte (fin de l'étude), soit au 31 mars 2015. On remarque que 165/213 décès (77 %) sont survenus pendant l'hospitalisation. La grande majorité de ces patients, soit 90 % (n = 149), reçoit un traitement alors que 10 % (n = 16) reçoit une prophylaxie antifongique avant de décéder. Très peu de patients sont allergiques à un antifongique.

**Tableau 1. Caractéristiques générales – population adulte (N = 604)**

Caractéristiques		n (%)
Sexe	Hommes	343 (57 %)
	Femmes	261 (43 %)
Âge (ans)	Moyenne	58
	Médiane	61
	Écart-type	15
Poids (kg)	Moyenne	73
	Médiane	70
	Écart-type	23
Allergie	Oui	11 (1,8 %)
	Non	592 (98 %)
	NSP	1 (0,2 %)
Décès à la fin de l'étude	Oui	213 (35,3 %)
Décès lors de l'hospitalisation	Oui	165 (27,3 %)
Unités de soins	Soins intensifs	234 (38,7 %)
	Autres	370 (61,3 %)

Afin de mieux cerner la population étudiée, nous avons déterminé les conditions sous-jacentes associées aux principaux facteurs de risque prédisposant à une infection fongique, tels des antécédents de greffe, la présence d'un cancer, de VIH, etc. Les patients atteints de cancers hématologiques ainsi que les patients greffés représentant un risque particulièrement élevé, ils ont été analysés de façon plus approfondie. Ces conditions cliniques sont détaillées au tableau 2. On note que plus de 90 % des patients avaient au moins une condition sous-jacente, ce qui donne une moyenne de 1,3 (tableau 2).

**Tableau 2. Conditions cliniques sous-jacentes à la 1<sup>re</sup> dose d'antifongique (N = 604)**

Conditions cliniques	n (%)
LMA induction	111 (18,4 %)
Greffe de cellules souches et GMO	102 (16,7 %)
Greffe d'organe solide	70 (11,6 %)
Lymphome	53 (8,8 %)
LMA consolidation	39 (6,5 %)
GVH	38 (6,3 %)
Leucémie chronique	14 (2,3 %)
LLA	13 (2,2 %)
Myélome	10 (1,7 %)
Autre cancer	113 (18,7 %)
VIH	12 (2,0 %)
Diabète	153 (25,3 %)
Fibrose kystique	16 (2,6 %)
Pathologie intestinale	50 (8,3 %)

**Tableau 3. Répartition du nombre de conditions cliniques sous-jacentes (N = 604)**

Nombre	n (%)
0	51 (8,4 %)
1	225 (37,3 %)
2	199 (32,9 %)
3	91 (15 %)
4	30 (5 %)
5	5 (0,8 %)
6	2 (0,3 %)
7	1 (0,2 %)

**Tableau 4. Conditions cliniques sous-jacentes selon l'antifongique lors de l'hospitalisation**

Conditions cliniques	Amphotéricine B liposomale n = 96*	Anidulafungine n = 8*	Caspofongine n = 298*	Micafungine n = 41*	Posaconazole n = 155*	Voriconazole n = 198*
Greffe d'organe solide	14 (14,6 %)	1 (12,5 %)	38 (12,8 %)	0	8 (5,2 %)	37 (18,7 %)
Greffe de cellules souches et GMO	16 (16,7 %)	2 (25 %)	45 (15,1 %)	1 (2,4 %)	57 (36,8 %)	38 (19,2 %)
GVH	7 (7,3 %)	2 (25 %)	17 (5,7 %)	1 (2,4 %)	26 (16,8 %)	13 (6,6 %)
LMA induction	19 (19,8 %)	1 (12,5 %)	37 (12,4 %)	12 (29,3 %)	85 (54,8 %)	29 (14,6 %)
LMA consolidation	4 (4,2 %)	1 (12,5 %)	10 (3,4 %)	0	19 (12,3 %)	15 (7,6 %)
LLA	6 (6,3 %)	1 (12,5 %)	5 (1,7 %)	0	4 (2,6 %)	3 (1,5 %)
Leucémie chronique	1 (1,0 %)	0	4 (1,3 %)	0	6 (3,9 %)	6 (3,0 %)
Lymphome	11 (11,5 %)	0	31 (10,4 %)	1 (2,4 %)	12 (7,7 %)	23 (11,6 %)
Myélome	2 (2,1 %)	0	7 (2,3 %)	0	2 (1,3 %)	6 (3,0 %)
Autre cancer	19 (19,8 %)	1 (12,5 %)	58 (19,5 %)	13 (31,7 %)	12 (7,7 %)	38 (19,2 %)
VIH	2 (2,1 %)	0	10 (3,4 %)	0	0	3 (1,5 %)
Diabète	33 (34,4 %)	4 (50 %)	82 (27,5 %)	11 (26,8 %)	23 (14,8 %)	46 (23,2 %)
Fibrose kystique	2 (2,1 %)	0	3 (1,0 %)	0	6 (3,9 %)	11 (5,6 %)
Pathologie intestinale	9 (9,4 %)	0	32 (10,7 %)	8 (19,5 %)	3 (1,9 %)	9 (4,5 %)

\* 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 patient lors de l'épisode de soins. Au total, 1086 traitements antifongiques seuls ou combinés ont été administrés à l'ensemble de la population pendant l'étude.

**Tableau 5. Nombre d'antifongiques reçus par patient (N = 604)**

Nombre	n (%)
1	316 (52,3 %)
2	175 (29 %)
3	66 (10,9 %)
4	27 (4,5 %)
5	11 (1,8 %)
6	5 (0,8 %)
7	3 (0,5 %)
8	1 (0,2 %)

Le tableau 6 décrit la répartition de chacun des antifongiques selon la séquence d'utilisation :

- Les échinocandines sont utilisées en première intention dans environ 35 % des cas, puis le recours au posaconazole et au voriconazole a lieu respectivement dans environ 19 % des cas.
- Bien que le fluconazole ne fasse pas partie des antifongiques étudiés, une proportion significative des patients en ont reçu.

**Tableau 6. Séquence de prescription des antifongiques**

Antifongiques n = 1086	1 <sup>er</sup> n = 604	2 <sup>e</sup> n = 287	3 <sup>e</sup> n = 113	4 <sup>e</sup> n = 47	5 <sup>e</sup> n = 19	6 <sup>e</sup> n = 9	7 <sup>e</sup> n = 5	8 <sup>e</sup> n = 1
Amphotéricine B liposomale*	42 (7 %)	31 (10,8 %)	15 (13,3 %)	8 (17,0 %)	2 (10,5 %)	3 (33,3 %)	0	0
Anidulafungine	3 (0,5 %)	3 (1,0 %)	2 (1,8 %)	-	0	0	0	0
Caspofongine	188 (31 %)	100 (34,8 %)	25 (22,1 %)	8 (17,0 %)	4 (21,1 %)	1 (11,1 %)	0	1 (100 %)
Fluconazole	99 (16,4 %)	57 (19,9 %)	26 (23,0 %)	9 (19,1 %)	3 (15,8 %)	1 (11,1 %)	2 (40 %)	0
Itraconazole	8 (1,3 %)	1 (0,3 %)	-	1 (2,1 %)	0	0	0	0
Micafungine	31 (5,1 %)	9 (3,1 %)	5 (4,4 %)	1 (2,1 %)	0	0	0	0
Posaconazole	118 (19,5 %)	22 (7,7 %)	18 (15,9 %)	8 (17,0 %)	5 (26,3 %)	1 (11,1 %)	2 (40 %)	0
Voriconazole	115 (19 %)	64 (22,3 %)	22 (19,5 %)	12 (25,5 %)	5 (26,3 %)	3 (33,3 %)	1 (20 %)	0

\* Amphotéricine B : la formulation liposomale est celle étudiée, même si ce n'est pas toujours précisé.

Un cas a reçu de l'amphotéricine B avec de la flucytosine. Cette dernière n'a pas été incluse dans les résultats (si elle avait été incluse, le nombre aurait été : n = 288).

Un patient peut avoir reçu plusieurs fois un même antifongique (ex. posaconazole – voriconazole- posaconazole, d'où n = 1086), y compris l'itraconazole et le fluconazole.

### 3.2 Choix de l'antifongique selon les caractéristiques du patient

Au moment d'entreprendre le traitement avec l'antifongique, pour certaines caractéristiques des patients, il ressort que :

- Environ 70 % des patients présentaient au moins une caractéristique, telle que : insuffisance rénale, atteinte hépatique, etc. (tableau 7 et 8);
- Environ 35 % des patients présentaient une insuffisance rénale modérée à grave;
- On note 102 patients souffrant d'une atteinte hépatique (ref. protocole). Le score du *Child-Pugh* était disponible pour 14 d'entre eux. Ils étaient répartis ainsi :
  - A (2); B (7); C (5).

**Tableau 7. Caractéristiques du patient à la 1<sup>re</sup> dose de l'antifongique (N = 604)**

Caractéristiques	n (%)
Atteinte hépatique	102 (16,9 %)
Neutropénie	185 (30,6 %)
Instabilité hémodynamique	103 (17,1 %)
Fonction rénale (clairance de la créatinine)*	
0-29 ml/min	79 (13,1 %)
30-59 ml/min	136 (22,5 %)
≥ 60 ml/min	389 (64,4 %)

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

**Tableau 8. Répartition des caractéristiques à la 1<sup>re</sup> dose de l'antifongique (N = 604)**

Nombre	n (%)
0	179 (29,6 %)
1	275 (45,5 %)
2	111 (18,4 %)
3	34 (5,6 %)

- Les patients atteints d'insuffisance rénale grave (0-29 ml/min) ont reçu majoritairement une échinocandine (55/79 soit 70 %);
- Parmi les 14 patients souffrant d'insuffisance rénale grave et ayant reçu du voriconazole, sept (50 %) en ont reçu sous forme IV. Six d'entre eux étaient alors dans une unité de soins intensifs.

**Tableau 9. Caractéristiques du patient à la 1<sup>re</sup> dose d'antifongique étudié**

Caractéristiques	Amphotéricine B liposomale N = 48	Anidulafungine n = 3	Caspofongine n = 247	Micafungine n = 40	Posaconazole n = 125	Voriconazole n = 141
Atteinte hépatique	8 (16,7 %)	3 (100 %)	60 (24,3 %)	3 (7,5 %)	13 (10,4 %)	15 (10,6 %)
Instabilité hémodynamique	8 (16,7 %)	1 (33,3 %)	65 (26,3 %)	11 (27,5 %)	5 (4 %)	13 (9,2 %)
Fonction rénale*						
0-29 ml/min	8 (16,7 %)	1(33,3 %)	50 (20,2 %)	5 (12,5 %)	1 (0,8 %)	14 (9,9 %)
30-59 ml/min	12 (25 %)	1(33,3 %)	80 (32,4 %)	10 (25 %)	11 (8,8 %)	22 (15,6 %)
≥ 60 ml/min	28 (58,3 %)	1(33,3 %)	117 (47,4 %)	25 (62,5 %)	113 (90,4 %)	105 (74,5 %)

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

### 3.3 Justification de la prescription du premier antifongique reçu

Afin d'expliquer, du moins en partie, le choix de l'antifongique, certains symptômes, conditions cliniques ou tests diagnostiques ont été relevés dans les dossiers. La tableau 10 détaille ces différents éléments.

- La moitié des patients ne présentait qu'un seul critère, alors que les autres en avaient deux ou plus.
- Près du tiers (31 %) des patients présentaient une neutropénie (d'une durée indéterminée).
- Parmi les patients neutropéniques (sans fièvre) ayant reçu un traitement (n = 18), on suspectait 12 patients d'infection fongique alors qu'aucune explication n'a pu être trouvée pour les 6 autres patients.
- Chez 10 % des patients, seule la fièvre était présente au moment de la prescription de l'antifongique.
- Pour les 64 patients présentant une imagerie positive, le prescripteur a fait un lien avec le traitement antifongique.
- Concernant la catégorie « Autres », 51 des 74 patients provenaient de deux CHU (n = 25, n = 26) et correspondaient à des patients présentant une détérioration clinique, qui ne répondaient pas à une antibiothérapie à large spectre. Cette information (détérioration clinique malgré une antibiothérapie à large spectre) n'a pas été colligée de façon uniforme dans tous les centres.

**Tableau 10. Critères présents lors de la prescription de la 1<sup>re</sup> dose d'antifongique (N = 604)\***

Critère	n (%)	Prophylaxie	Traitement
Neutropénie	186 (30,8 %)	83	103
Neutropénie fébrile	100 (16,6 %)	15 <sup>†</sup>	85
Fièvre (nombre total de patients)	228 (37,7 %)	18	210
Fièvre seule (sans autres critères associés)	60 (9,9 %)	1	59
Galactomannan positif (avant l'antifongique)	33 (5,5 %)	0	33
Imagerie positive	64 (10,6 %)	1 <sup>††</sup>	63
Culture positive	162 (26,8 %)	0	162
Autres**	74 (12,3 %)	3	71

\* : le n total excède 604, car un même patient peut avoir 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, détérioration clinique, endocardite mycotique probable, abcès cornéen suspicion fongique, etc.

<sup>†</sup> : ces cas (à l'exception de deux) recevaient une prophylaxie à l'arrivée puis semblent avoir développé une neutropénie fébrile en cours d'hospitalisation; certains ont nécessité un traitement avec un autre antifongique (6/15).

<sup>††</sup> : dx final est une prophylaxie; il s'est avéré que le patient n'était pas infecté

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

- Le posaconazole est souvent prescrit pour des patients neutropéniques;
- Les échinocandines sont souvent prescrites en présence de fièvre;
- Le voriconazole est l'agent le plus souvent prescrit lorsqu'un galactomannan est positif;
- Le voriconazole est le plus souvent prescrit lorsque l'imagerie est positive;
- Environ la moitié des patients ayant reçu l'amphotéricine B avait une culture positive.

**Tableau 11. Critères présents à la 1<sup>re</sup> dose selon l'antifongique**

Critères n*	Amphotéricine B liposomale n = 48	Anidulafungine n = 3	Caspofongine n = 247	Micafungine n = 40	Posaconazole n = 125	Voriconazole n = 141
Neutropénie n = 186	7 (14,6 %)	0	55 (22,3 %)	15 (37,5 %)	80 (64,0 %)	29 (20,6 %)
Neutropénie fébrile n = 100	4 (8,3 %)	0	42 (17 %)	15 (37,5 %)	19 (15,2 %)	20 (14,2 %)
Fièvre n = 228	16 (33,3 %)	0	122 (49,4 %)	25 (62,5 %)	24 (19,2 %)	41 (29,1 %)
Fièvre seule n = 60	8 (16,7 %)	0	32 (13 %)	6 (15 %)	2 (1,6 %)	12 (8,5 %)
Galactomannan positif ** n = 33	1 (2,1 %)	0	7 (2,8 %)	0	1 (0,8 %)	24 (17,0 %)
Imagerie positive ** n = 64	6 (12,5 %)	0	18 (7,3 %)	0	3 (2,4 %)	37 (26,2 %)
Culture positive ** n = 162	22 (45, 8%)	1 (33,3 %)	82 (33,2 %)	10 (25,0 %)	6 (4,8 %)	41 (29,1 %)
Autres n = 74	11 (22,9 %)	1 (33,3 %)	41 (16,6 %)	5 (12,5 %)	1 (0,8 %)	15 (10,6 %)

\* % calculé selon le nombre total de raisons rapportées pour chacun des antifongiques

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

### 3.4 Intention thérapeutique à la première dose d'antifongique

L'intention thérapeutique à la première dose d'antifongique a été décrite (tableaux 12, 13, 17, 18a, 18b) :

- Une prophylaxie est notée dans le quart des dossiers de patients;
- Parmi les patients ayant reçu un antifongique en traitement (75 %), 42,9 % d'entre eux l'ont reçu de façon empirique;

**Tableau 12. Prophylaxie ou traitement à la 1<sup>re</sup> dose d'antifongique (N = 604)**

Intention thérapeutique	n (%)
Prophylaxie primaire	124 (20,5 %)
Prophylaxie secondaire	19 (3,1 %)
Prophylaxie ? (primaire ou secondaire)	8 (1,3 %)
Traitement empirique	259 (42,9 %)
Traitement curatif	194 (32,1 %)

Tel que le démontre le tableau 13 :

- Alors que le posaconazole est principalement utilisé en prophylaxie (86,4 %), les autres antifongiques le sont surtout en traitement (91 %).

**Tableau 13. Prophylaxie ou traitement à la 1<sup>re</sup> dose selon l'antifongique**

Intention thérapeutique	Amphotéricine B liposomale n = 48	Anidulafungine n = 3	Caspofongine n = 247	Micafungine* n = 40	Posaconazole n = 125	Voriconazole n = 141
Prophylaxie primaire	1 (2,1 %)	1 (33,3 %)	15 (6,1 %)	0	95 (76,0 %)	12 (8,5 %)
Prophylaxie secondaire	1 (2,1 %)	0	1 (0,4 %)	0	8 (6,4 %)	9 (6,4 %)
Prophylaxie (primaire ou secondaire?)	0	0	3 (1,2 %)	0	5 (4,0 %)	0
Traitement empirique	24 (50 %)	2 (66,6 %)	141 (57,1 %)	30 (75 %)	8 (6,4 %)	54 (38,3 %)
Traitement curatif	22 (45,8 %)	0	87 (35,2 %)	10 (25 %)	9 (7,2 %)	66 (46,8 %)

\* : la micafungine est inscrite au Formulaire de médicaments d'un seul CHU.

Le tableau 14 détaille certaines conditions des patients recevant le posaconazole en prophylaxie.

**Tableau 14. Certaines conditions cliniques sous-jacentes des patients recevant le posaconazole en prophylaxie**

Intention thérapeutique	LMA induction	LMA consolidation	SMD	GVH	GMO/ greffe de cellules souches	LLA	Autres **
Prophylaxie primaire n = 95*	65	10	6	12	34	3	2
Prophylaxie secondaire n = 8*	4	4	0	4	5	0	1
Prophylaxie ? (primaire ou secondaire) n = 5*	1	1	0	2	4	1	1

\* : le total excède le *n* indiqué, car un même patient peut avoir présenté plusieurs conditions cliniques

\*\* : leucémie, lymphome ou greffe organe solide

Le tableau 15 détaille certaines conditions de patients recevant la caspofongine en prophylaxie.

**Tableau 15. Certaines conditions cliniques sous-jacentes des patients recevant la caspofongine en prophylaxie - PGTM**

Intention thérapeutique	LMA induction	LMA consolidation	SMD	GVH	GMO/ greffe de cellules souches	LLA	Autres
Prophylaxie primaire n = 15*	2	2	1	0	5	0	9
Prophylaxie secondaire n = 1*	0	0	0	0	0	0	1
Prophylaxie ? (primaire ou secondaire) n = 3*	0	0	1	0	0	0	2

\* : le total excède le *n* indiqué, car un même patient peut avoir présenté plusieurs conditions cliniques

Le tableau 16 détaille certaines conditions des patients recevant le voriconazole en prophylaxie.

**Tableau 16. Certaines conditions cliniques sous-jacentes des patients recevant le voriconazole en prophylaxie - PGTM**

Intention thérapeutique	LMA induction	LMA consolidation	SMD	GVH	GMO/ greffe de cellules souches	LLA	Autres
Prophylaxie primaire n = 12*	4	0	0	2	6	0	9
Prophylaxie secondaire n = 9*	1	3	0	1	4	0	4

\* : le total excède le *n* indiqué, car un même patient peut avoir présenté plusieurs conditions cliniques

Les tableaux 17 et 18a 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 » indiqué représente 54,1 % des cas (n = 327) et est inférieur à la population totale (N = 604), car l'antifongique peut avoir été prescrit pour une intention autre (ex. prophylaxie, détérioration clinique ou non précisée).

**Tableau 17. Prophylaxie ou traitement à la 1<sup>re</sup> dose d'antifongique pour certains diagnostics ciblés (N = 327)**

Intention thérapeutique	n	Prophylaxie	Traitement C : curatif E : empirique
Aspergillose	104	1	103 (69 C; 34 E)
Candidose	99	0	99 (76 C; 23 E)
Neutropénie fébrile	100	15*	85 ** (75 E)
Pathogènes autres	24	2	22
Levures autres que <i>Candida</i>			9 (9 C; 0 E)
<i>Cryptococcus</i>			3 (2 C; 1 E)
<i>Histoplasma</i>			3 (2 C; 1 E)
<i>Scedosporium</i>			2 (2 E)
<i>Zygomycète</i>		1	2 (2 C)
<i>Blastomyces</i>		1	1 (1 C)
<i>Leishmania</i>			1 (1 C)
<i>Mucorales</i>			1 (1 C)

\* : ces patients (à l'exception de deux) recevaient une prophylaxie à l'arrivée puis semblent avoir développé une neutropénie fébrile en cours d'hospitalisation; certains ont nécessité un traitement avec un autre antifongique (6/15).

\*\* : 10 patients avaient reçu un diagnostic de candidose ou d'aspergillose (associé à une neutropénie fébrile), ce qui a orienté le choix de l'antifongique pour un traitement curatif.

**Tableau 18a. Prophylaxie ou traitement à la 1<sup>re</sup> dose selon l'antifongique pour certains diagnostics ciblés**

	Amphotéricine B liposomale n = 48*			Caspofongine n = 247*			Micafungine n = 40*			Posaconazole n = 125*			Voriconazole n = 141*		
	n	P	T	n	P	T	n	P	T	n	P	T	n	P	T
Aspergillose n = 104	5 (10,4 %)	0	5 (10,4 %)	15 (6,1 %)	0	15 (6,1 %)	1 (2,5 %)	0	1 (2,5 %)	3 (2,4 %)	0	3 (2,4 %)	80 (56,7 %)	1 (0,7 %)	79 (56 %)
Candidose n = 99	4 (8,3 %)	0	4 (8,3 %)	66 (26,7 %)	0	66 (26,7 %)	13 (32,5 %)	0	13 (32,5 %)	3 (2,4 %)	0	3 (2,4 %)	13 (9,2 %)	0	13 (9,2 %)
Neutropénie fébrile n = 100	4 (8,3 %)	0	4 (8,3 %)	42 (17 %)	1 (0,4 %)	41 (16,6 %)	15 (37,5 %)	0	15 (37,5 %)	19 (15,2 %)	14 (11,2 %)	5 (4 %)	20 (14,2 %)	0	20 (14,2 %)
Pathogènes autres** n = 24	10 (20,8 %)	0	10 (20,8 %)	10 (4,0 %)	0	10 (4,0 %)	0	0	0	1 (0,8 %)	1 (0,8 %)	0	3 (2,1 %)	1 (0,7 %)	2 (1,4 %)

\* : population totale ayant reçu l'antifongique, mais celui-ci peut avoir été donné pour d'autres conditions que celles décrites dans le tableau; les % indiqués portent sur la population totale.

\*\* : pathogènes fongiques autres que *Candida* ou *Aspergillus*

T : traitement; P: prophylaxie

**Tableau 18b. Traitement curatif ou empirique selon le premier antifongique pour certains diagnostics ciblés**

	Amphotéricine B liposomale		Anidulafungine		Caspofongine		Micafungine		Posaconazole		Voriconazole	
	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E
Aspergillose n = 103	5	0	0	0	8	7	0	1	3	0	53	26
Candidose n = 99	4	0	0	0	48	18	8	5	3	0	13	0
Neutropénie fébrile n = 75	0	4	0	0	0 <sup>†</sup>	36	0	15	0 <sup>†</sup>	4	0 <sup>†</sup>	16
Pathogènes autres* n = 22	8	2	0	0	10	0	0	0	0	0	0	2

\* : pathogènes fongiques autres que *Candida* ou *Aspergillus*

<sup>†</sup> Caspofongine n = 5, posaconazole n = 1, voriconazole n = 4. Nombre de cas où un diagnostic de candidose ou d'aspergillose (associé à une neutropénie fébrile) a orienté le choix de l'antifongique pour un traitement curatif.

C : curatif; E : Empirique.

### 3.5 Intention thérapeutique finale

Concernant l'intention thérapeutique finale :

- Pour 70 % des patients à l'étude, le diagnostic final est le même que le diagnostic initial;
- 37 % des patients ont reçu un traitement empirique jusqu'à la fin de l'épisode de soins.
- Il n'a pas été possible de retrouver le diagnostic final d'un patient.

Le tableau 19 décrit la répartition selon l'intention thérapeutique.

**Tableau 19. Répartition de la prophylaxie ou du traitement (N = 604)**

	<b>Intention thérapeutique finale n (%)</b>	<b>Intention thérapeutique initiale n (%)</b>
Prophylaxie primaire	68 (11,5 %)	124 (20,5 %)
Prophylaxie secondaire	20 (3,3 %)	19 (3,1 %)
Prophylaxie indéterminée	10 (1,7 %)	8 (1,3 %)
Traitement empirique	223 (36,9 %)	259 (42,9 %)
Traitement curatif	283 (46,9 %)	194 (32,1 %)

Le tableau 20a rapporte la description des intentions thérapeutiques finales, telles qu'elles sont inscrites au dossier de 346 patients, soit 57 % des patients.

Les candidoses ont été définies ainsi :

- Candidose cathéter : confirmation d'une infection du cathéter par un pathogène fongique.
- Candidose systémique : inclut toutes les candidoses confirmées ou soupçonnées mentionnées au dossier
- Candidose indéterminée : mention de candidose inscrite au dossier du patient, mais aucune précision apportée, ce qui rend impossible de préciser le type de candidose.

Les aspergilloses et les candidoses ont été diagnostiquées ainsi :

- Traitement empirique : thérapie antifongique des patients que l'on soupçonne, selon une note au dossier, de présenter 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.
- Traitement curatif : thérapie antifongique des patients, dont le diagnostic est confirmé par une note au dossier ou par des résultats de culture, de laboratoire, de radiologie ou autres (histologie, sérologie). Le traitement est spécialement conçu pour traiter l'infection définie.

- Plus de la moitié des patients (52 %) ont eu une seule et même intention thérapeutique tout au long de l'étude;
- Plus de 22 % des intentions thérapeutiques finales visent des candidoses et 16 % des aspergilloses;
- Pour 88 % des cas d'aspergillose, ce diagnostic final représentait un traitement curatif;
- Pour 95 % des cas de candidose, ce diagnostic final représentait un traitement curatif;
- Pour 75 % des cas de neutropénie fébrile, ce diagnostic final représentait un traitement empirique.
- Un patient peut avoir plusieurs conditions décrites dans son dossier (ex. candidose et neutropénie fébrile). Au total, 346 conditions ont été répertoriées dans une population à l'étude de 604 patients.

**Tableau 20a. Prophylaxie ou traitement d'antifongique pour certains diagnostics ciblés (N = 346)\***

Intention finale	n	Prophylaxie	Traitement C : curatif E : empirique
Aspergillose	94	2	92 (83 C; 9 E)
Candidose (cathéter)	8	0	8 (8 C)
Candidose (systémique)	112	0	112 (106 C; 6 E)
Candidose (indéterminée)	13	0	13 (13 C)
Neutropénie fébrile	112	10	102** (84 E)
Pathogènes autres	7	0	7 (7 C)
Levures autres <i>que Candida</i>	1	0	1 1 C
<i>Cryptococcus</i>	1	0	1 (1 C)
<i>Geosmithia</i>	1	0	1 (1 C)
<i>Mucorales</i>	2	0	2 (2 C)
<i>Scedosporium</i>	2	0	2 (2 C)

\*Plusieurs agents pathogènes peuvent avoir été identifiés pour un même patient OU le diagnostic final n'a pas permis d'identifier un pathogène.

\*\* : 18 patients avaient reçu un diagnostic de candidose ou d'aspergillose (associé à une neutropénie fébrile), ce qui a orienté le choix de l'antifongique pour un traitement curatif.

**Tableau 20b. Traitement curatif ou empirique pour certains diagnostics ciblés avec le dernier antifongique reçu**

	Amphotéricine B liposomale		Anidulafungine		Caspofongine		Micafungine		Posaconazole		Voriconazole		Fluconazole <sup>1</sup>	
	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	C	E
Aspergillose n = 94	1	0	0	0	9	1	1	0	8	1	64	7	0	0
Candidose Cathéter n = 8	1*	0	0	0	2	0	0	0	1*	0	0	0	5	0
Candidose systémique n = 112	8	0	0	1	52	3	15	1	4	0	25	2	1	0
Candidose indéterminée n = 13	1	0	0	0	7	0	0	0	0	0	1C	0	4	0
Neutropénie fébrile n = 112	0 <sup>†</sup>	3	0	1	0 <sup>†</sup>	27	0 <sup>†</sup>	6	0 <sup>†</sup>	26	0 <sup>†</sup>	21	0	0
Pathogènes autres n = 7	1	0	0	0	1**	0	1	0	1**	0	3	0	1	0

Plusieurs agents pathogènes peuvent avoir été identifiés pour un même patient

<sup>1</sup>: Fluconazole a été ajouté afin de respecter le « n » total des intentions thérapeutiques finales.

\* Antifongiques reçus en combinaison pour candidose de cathéter et systémique (pathogène : *murcorales*)

\*\*Antifongiques reçus en combinaison pour *geosmithia*

<sup>†</sup> Amphotéricine B n = 2, caspofongine n = 4, micafungine n = 3, posaconazole n = 3, voriconazole n = 6. Nombre de patients où un diagnostic de candidose ou d'aspergillose (associé à une neutropénie fébrile) a orienté le choix de l'antifongique pour un traitement curatif.

C : curatif; E : empirique

## SECTION 4. AGENTS PATHOGÈNES (SECTION ADULTE)

### 4.1 Agents pathogènes suspectés

Lorsqu'un traitement antifongique a été entrepris :

- 189 agents pathogènes étaient suspectés d'affecter les 604 patients;
- 14 % de ces agents pathogènes étaient du genre *Aspergillus*;

### 4.2 Agents pathogènes identifiés

- Pour 52 % des patients, aucun agent pathogène n'a été identifié avant, pendant ou après la prescription de l'antifongique (tableau 21);
- Lorsqu'une culture est positive, un seul agent pathogène est le plus souvent identifié (79 %);
- On rapporte 126 antifongogrammes, et de ce nombre, 22 décrivent des résistances à un ou des antifongiques;
- L'identification du pathogène démontre que le *Candida* et l'*Aspergillus* représentent respectivement 70 % et 20 % des cas. Parmi les *Candida* isolés, le *C.albicans* est le plus fréquent, tel que le démontre le tableau 22.

**Tableau 21. Identification de l'agent pathogène (culture) en fonction du moment de la prescription du premier l'antifongique**

Disponibilité	N = 604 (%)
Avant	131 (21,7 %)
Après	87 (14,4 %)
Le jour même	72 (11,9 %)
Aucune	314 (52 %)

**Tableau 22. Description des agents pathogènes isolés**

Agents pathogènes	N = 436 (%)
<i>C. albicans</i>	160 (36,7 %)
<i>Aspergillus</i>	86 (19,7 %)
<i>C. glabrata</i>	33 (7,6 %)
Levures	30 (6,9 %)
<i>Candida</i> souche indéterminée	28 (6,4 %)
<i>Candida</i> autre que <i>albicans</i> *	19 (4,4 %)
<i>C. parapsilosis</i>	14 (3,2 %)
<i>C. krusei</i>	13 (3,0 %)
Levure autres que <i>Candida</i>	12 (2,8 %)
<i>C. tropicalis</i>	10 (2,3 %)
Champignon autre que <i>Aspergillus</i>	31 (7,1 %)

\*la souche n'a pas été précisée

### 4.3 Origine des prélèvements

Le détail de l'origine des échantillons prélevés et mis en culture sont décrits au tableau 23.

**Tableau 23. Origine du prélèvement**

Site	Culture N = 428 (%)*
Lavage broncho-alvéolaire	129 (30,1 %)
Expectoration	95 (22,2 %)
Sang	79 (18,5 %)
Urine	60 (14,0 %)
Collection / abcès	51 (11,9 %)
Autres	10 (2,3 %)
Ne sait pas	4 (0,9 %)

\* Le *n* est inférieur au *n* du tableau 22, car dans certains cas, plus d'un agent pathogène a été retrouvé lors d'un prélèvement

### 4.4 Divers

#### 4.4.1 Interactions

Au total, 65 patients (10,8 %) ont été touchés par 77 interactions potentielles. En plus de ces 65 patients, les prescripteurs ont dû modifier le choix d'un antifongique en cours pour 14 patients en raison d'une interaction.

#### 4.4.2 Antifongiques au congé

Au congé de l'hôpital, 169 (27,9 %) patients ont eu une prescription d'antifongique. Le tableau 24 décrit les antifongiques prescrits au départ du patient.

- Le voriconazole PO est l'antifongique le plus souvent prescrit au départ;
- 14 patients ont reçu un antifongique IV à domicile;
- 61 patients, soit 36 %, ayant poursuivi un traitement antifongique à domicile ont reçu un antifongique IV jusqu'au moment de quitter l'hôpital.

**Tableau 24. Antifongique prescrit au congé**

Antifongiques	N = 169
Amphotéricine B liposomale IV	1 (0,6 %)
Caspofongine IV	10 (5,9 %)
Fluconazole PO	37 (21,9 %)
Fluconazole IV	1 (0,6 %)
Micafungine IV	0
Posaconazole PO	43 (25,4 %)
Voriconazole PO	72 (42,6 %)
Voriconazole IV	2 (1,2 %)
Itraconazole PO	3 (1,8%)

## SECTION 5. RAISONS ASSOCIÉES AU CHANGEMENT D'ANTIFONGIQUE

Une recherche des raisons justifiant le passage d'un antifongique à un autre a été faite lors de l'épisode de soins. Elles figurent au tableau 25. Le pourcentage indiqué dans ce tableau correspond au nombre total de raisons (n = 564) et non pas à la population de l'étude (n = 604).

Une réponse jugée insatisfaisante ou un résultat de laboratoire expliquent 50 % des raisons pour lesquelles un patient dû changer d'antifongique.

**Tableau 25. Raisons associées au changement d'antifongique**

Raisons de passage	n = 564* (%)
Réponse jugée insatisfaisante	143 (25,4 %)
Résultats de laboratoire	133 (23,6 %)
Ajout en combinaison	57 (10,1 %)
Passage de la voie IV à PO	48 (8,5 %)
Effets indésirables ou intolérance à l'antifongique	44 (7,8 %)
Patient NPO	15 (2,7 %)
Interaction médicamenteuse	14 (2,5 %)
Insuffisance rénale	7 (1,2 %)
Inconnue	32 (5,7 %)
Autres**	71 (12,6 %)

\* : n = 564 correspond aux raisons associées à un changement d'antifongique

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

## SECTION 6. COMBINAISONS D'ANTIFONGIQUES

### 6.1 Types de combinaisons

Des 604 patients de l'étude :

- 50 patients ont reçu une combinaison d'antifongiques, soit 8 %.
- Parmi les 50 patients ayant reçu des combinaisons, un patient a dû changer de combinaison d'antifongiques durant leur épisode de soins, ce qui mène au totale de 51 combinaisons différentes dans l'étude.
- Des combinaisons ont été repérées dans tous les CHU du Québec dans une proportion variable.
- Au total, 8 patients (16 %) ayant reçu une combinaison sont décédés pendant la période étudiée.
- La combinaison d'antifongiques la plus fréquente est la caspofongine associée au voriconazole dans presque 40 % des cas.
- 18 % des patients (9/51) ont reçu une combinaison d'amphotéricine B avec un antifongique « azolé ».

Le tableau 26 détaille les différentes combinaisons utilisées dans l'étude.

**Tableau 26 : Types de combinaison**

Antifongiques combinés	N = 51 (%)
Amphotéricine B liposomale - Posaconazole	3 (5,9 %)
Amphotéricine B liposomale - Voriconazole	5 (9,8 %)
Amphotéricine B liposomale - Caspofongine	7 (13,7 %)
Amphotéricine B liposomale - fluconazole <i>po</i>	1 (2 %)
Amphotéricine B liposomale - flucytosine	1 (2 %)
Amphotéricine B liposomale - micafungine	3 (5,9 %)
Caspofongine – fluconazole <i>po</i>	2 (3,9 %)
Caspofongine - Voriconazole	19 (37,3 %)
Caspofongine - Posaconazole	6 (11,8 %)
Anidulafungine - Fluconazole	1 (2 %)
Micafungine - Voriconazole	2 (3,9 %)
Posaconazole - Voriconazole	1 (2 %)

## 6.2 Raisons de la combinaison des antifongiques

- L'indication la plus fréquente d'une combinaison d'antifongiques pour environ 60 % des patients est une réponse insatisfaisante à l'antifongique unique.
- L'aspergillose est le diagnostic le plus souvent impliqué dans la combinaison caspofongine-voriconazole, touchant 16 patients, soit 32 % des patients.
- Parmi les dix patients ayant reçu une combinaison d'amphotéricine B avec un agent « azolé », deux ont reçu l'amphotéricine B combinée au posaconazole pour traiter les mucorales.

Le tableau 27 mentionne les justifications rapportées dans l'étude.

**Tableau 27. Raisons de la combinaison**

Justifications	n = 51 (%)
Réponse insatisfaisante avec un antifongique*	31 (59,6 %)
Présence d'un pathogène avec sensibilité réduite ou synergie recherchée**	8 (15,4 %)
Première intention de traitement empirique pour suspicion d'aspergillose	7 (13,7 %)
Inconnue	4 (7,8 %)
Autre***	1 (2 %)

\*Candidose (10), Aspergillose (9), traitement empirique neutropénie fébrile (7), traitement empirique avec détérioration clinique (2), dosage sanguin adéquat de voriconazole non atteint (2), prophylaxie indéterminée (1)

\*\* Mucorales (3), *Cryptococcus* spp (1), *Geosmithia* spp (1), *Histoplasma* spp (1), *Fusarium* spp (1), ostéite à *C. Albicans* (1)

\*\*\* traitement empirique d'une endocardite

## 6.3 Durée de la combinaison d'antifongiques

La durée moyenne de la combinaison d'antifongiques est de 16 jours par patient et varie entre 1 et 203 jours, avec une médiane à 5,5 jours.

## **SECTION 7. ANALYSE ET COMMENTAIRES – SECTION ADULTE**

---

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.

### **7.1 Population**

Les résultats portant sur la population adulte démontrent que les patients pouvant bénéficier des antifongiques sont très diversifiées et souvent très malades (ex. greffes de cellules souches, leucémie myéloïde aiguë, greffe d'organe solide). Le taux de décès de 27 % retrouvé dans les dossiers reflète la vulnérabilité des patients. La moyenne d'âge de 58 ans est relativement jeune et assez homogène. Une proportion plus grande d'hommes (57 %) a été prise en compte, sans qu'on ait pu trouver d'explication particulière.

Les différents paramètres biologiques, tels que la fonction rénale, le décompte des leucocytes la fonction hépatique, etc. du patient sont importants à prendre en considération dans le choix d'un antifongique. Il est intéressant de noter que moins du tiers de la population ne présente aucune caractéristique particulière au moment d'entreprendre le traitement à l'antifongique. La neutropénie se retrouve sans surprise chez 30 % des patients au début du traitement à l'antifongique. De plus, on note une immunosuppression sous-jacente chez au moins 35 % des patients (greffe d'organe solide, greffe de cellules souches, GMO ou GVH). Finalement, plus du tiers (35 %) de la population souffre d'insuffisance rénale modérée à grave et 17 % présentent une atteinte hépatique.

Les patients atteints d'insuffisance rénale grave ont majoritairement reçu une échinocandine (55/79, soit dans 70 % des cas). Bien que le voriconazole intraveineux ne soit pas recommandé lors d'insuffisance rénale grave (cyclodextrine), sept patients sur 14 (soit 50 %) ayant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min l'ont reçu en première intention. Il n'a pas été possible de déterminer rétrospectivement la ou les raisons expliquant ce choix, mais on peut affirmer que l'intention de traiter ne visait pas la couverture de l'aspergillose. Six de ces patients étaient admis à une unité de soins intensifs (voie orale difficile?). Bien que peu de patients aient été touchés par cette situation, il serait important de veiller à ce que l'évaluation des risques associés à la voie intraveineuse pour ces patients ait toujours lieu.

### **7.2 Intention thérapeutique initiale**

La présence de fièvre (38 %), la neutropénie (31 %) ou un résultat de culture positif (27 %) sont parmi les principales conditions notées lors du début du traitement avec un antifongique. La fièvre seule, sans qu'aucune autre condition associée n'ait été identifiée, a été rapportée chez 10 % des patients ayant reçu un antifongique. Dans le cas de ces patients, il n'a pas été possible de connaître l'intention de traiter exacte. Il est possible que certains patients aient présenté 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 (42 %) est l'intention première la plus fréquente, suivi du traitement curatif (32 %) puis de la prophylaxie primaire (21 %).

### 7.2.1 Prophylaxie

L'analyse des résultats sur la prophylaxie est basée sur les principales lignes directrices en vigueur en 2014-2015, comme le résume le tableau suivant.

#### Résumés des recommandations concernant la prophylaxie selon les différents organismes reconnus :

	INESSS Prévention des infections fongiques <sup>1,2</sup>	IDSA 2010 Patients neutropéniques avec cancer <sup>3</sup>	IDSA 2008 Traitement de l'aspergillose <sup>4</sup>	IDSA 2009 Prise en charge de la candidose <sup>5</sup>
Voriconazole		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévention des infections invasives à Candida chez les patients allogreffés avec leucémie aigüe (AI)</li> <li>- Prophylaxie secondaire chez les personnes allogreffées ou autogreffées (AIII)</li> </ul>		
Posaconazole	Chez les personnes ayant développé une neutropénie à la suite d'une chimiothérapie pour traiter une LMA ou un SMD. (2008) <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévention des infections invasives à Candida chez les patients allogreffés avec leucémie aigüe (AI)</li> <li>- Prévention de l'aspergillose invasive chez les patients atteints de LMA ou SMD (BI)</li> </ul>	Prévention de l'aspergillose invasive chez (AI): - Patients allogreffés avec GVH - LMA ou SMD neutropéniques	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Greffe de cellules souches avec neutropénie (AI)</li> <li>- Chez les personnes ayant développé une neutropénie à la suite d'une chimiothérapie (AI)</li> </ul>
Caspofongine		Prévention des infections invasives à Candida 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) <sup>2</sup>	Prévention des infections invasives à Candida 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)

Lors de prophylaxie (tableau 13), le posaconazole est l'antifongique le plus prescrit (72 %). Les autres antifongiques sont peu utilisés. La caspofongine et le voriconazole représentent respectivement environ 13 % des cas de prophylaxie.

Concernant le posaconazole (tableaux 13,14) :

Selon les recommandations de l'INESSS publiées en 2015, 19 patients de notre étude ont reçu une prophylaxie pour une indication non reconnue, soit huit présentant une GVH, cinq ayant subi une GMO, trois présentant une LLA, deux ayant subi une greffe de cellules souches, et un souffrant de leucémie chronique. Toutefois, les lignes directrices de l'IDSA approuvaient son utilisation pour les patients présentant une GVH et pour les patients neutropéniques ayant reçu une greffe de cellules souches. Il a été impossible de justifier l'usage du posaconazole pour neuf patients.

Concernant la caspofongine (tableaux 13, 15) : 11 patients de notre étude ont reçu une prophylaxie pour une indication qui ne figure pas au dossier.

Concernant le voriconazole (tableaux 13,16) : 5 patients de notre étude ont reçu une prophylaxie pour une indication qui ne figure pas au dossier.

Au total, 17 % des patients (25/151) ont reçu une prophylaxie pour une indication ne figurant pas au dossier.
---

## 7.2.2 Traitement empirique

L'analyse des résultats sur le traitement empirique est basée sur les principales lignes directrices en vigueur en 2014-2015, comme le résume le tableau suivant.

### Résumé des recommandations concernant le traitement empirique selon les différents organismes reconnus

	<b>INESSS</b> Aspergillose invasive <sup>6</sup> Traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients neutropéniques fébriles <sup>7</sup>	<b>ESMO 2010</b> Neutropénie fébrile <sup>8</sup>	<b>IDSA 2010</b> Patients neutropéniques avec cancer <sup>3</sup>	<b>IDSA 2008</b> Traitement de l'aspergillose <sup>4</sup>	<b>IDSA 2009</b> Prise en charge de la candidose <sup>5</sup>
Voriconazole	Des données scientifiques supplémentaires sont nécessaires pour définir le rôle de ce médicament dans le traitement empirique des neutropénies fébriles (2005) <sup>6</sup>	Aspergillose suspectée (AI)	Neutropénie fébrile pour des patients déjà sous fluconazole (BIII)	Patient neutropénique toujours fébrile (AI)	Candidose invasive chez un patient neutropénique (BI)
Posaconazole					
Caspofongine	Chez une personne neutropénique fébrile en présence d'un échec, d'une intolérance ou d'une contre-indication au fluconazole et à une formulation d'amphotéricine B (2005) <sup>7</sup>	Patient neutropénique fébrile déjà sous « azole » ou connu pour être colonisé avec du <i>Candida non albicans</i> (AI)	Neutropénie fébrile pour des patients déjà sous fluconazole (BIII)	Patient neutropénique toujours fébrile (AI)	Candidose invasive chez un patient non neutropénique (BIII)
Micafungine					Candidose chez un patient non neutropénique (BIII)
Anidulafungine					Candidose chez un patient non neutropénique (BIII)
Amphotéricine B liposomale	Chez une personne neutropénique fébrile <sup>7</sup>	- Aspergillose suspectée (AI)  - Patient neutropénique fébrile déjà sous azole ou connu pour être colonisé avec <i>Candida non albicans</i> (AI)	Neutropénie fébrile pour des patients déjà sous fluconazole (BIII)	Patient neutropénique toujours fébrile (AI)	- Candidose chez un patient non neutropénique (BIII) en remplacement du fluconazole et des échinocandines  - Candidose invasive chez un patient neutropénique (BI)

Lors d'un traitement empirique (tableau 13), la prescription des échinocandines est fréquente, soit dans 66 % des cas (caspofongine 54 %, micafungine 12 %).

Selon l'INESSS, la caspofongine est reconnue pour le traitement empirique d'un patient ayant une neutropénie fébrile lorsqu'il y a une intolérance ou contre-indication au fluconazole et à l'amphotéricine B. Cependant, cette indication n'a pas été révisée depuis 2005. Tel que le démontre le tableau ci-

dessus, d'autres lignes directrices plus récentes approuvent son utilisation moins restrictive (ex. aucun essai d'administration de l'amphotéricine B ou même du fluconazole, candidose invasive chez un patient non neutropénique)

Concernant la caspofongine en traitement empirique (n = 141), si on analyse les patients l'ayant reçu, on trouve que 61 d'entre eux avaient reçu un des diagnostics ciblés :

- Une neutropénie fébrile a été mentionnée dans le dossier de 36 patients, dont 12 avaient reçu du fluconazole au préalable.
- Une aspergillose soupçonnée chez 7 patients;
- Une candidose soupçonnée chez 18 patients

Ainsi, il a été impossible de déterminer la justification de l'usage de la caspofongine pour 80 patients (57 %).

Selon l'INESSS, la micafungine n'est pas un antifongique dont les critères d'utilisation sont reconnus pour le traitement empirique. Il en est de même de la plupart des lignes directrices citées ici. Toutefois, les mises à jour récentes (2016) de certaines de ces lignes directrices accordent une place à la micafungine comme traitement empirique.

Pour des fins de comparaison, les résultats de la micafungine et ceux de la caspofongine sont traités comme s'il s'agissait d'un seul médicament, puisque la micafungine remplace la caspofongine dans un centre hospitalier. Une analyse portant sur les 30 patients recevant la micafungine en traitement empirique (n = 30) révèle :

- Une neutropénie fébrile a été relevée chez 15 patients alors qu'un seul patient avait reçu du fluconazole au préalable.
- Une aspergillose soupçonnée chez 1 patient;
- Une candidose soupçonnée chez 5 patients.

Aucune justification n'a été trouvée pour neuf (9) patients (30 %).

Concernant le voriconazole en traitement empirique (n = 54) : les recommandations québécoises ne semblent pas avoir été révisées depuis 2005. En comparaison, les lignes directrices européennes (ESMO 2010) et étasuniennes (IDSA 2008, 2009 et 2010) font une plus large place au voriconazole en traitement empirique. Une analyse des 54 patients l'ayant reçu en traitement empirique révèle :

- Une neutropénie fébrile observée chez 16 patients pour lesquels trois patients ont reçu du fluconazole au préalable;
- Une aspergillose soupçonnée chez 26 patients;
- Un *scédosporium spp.* soupçonné chez 2 patients.

Aucune justification n'a pu être trouvée pour 10 patients (19 %).

La sous-analyse de ces trois antifongiques démontre qu'au total, 44 % des patients (99/225) ont reçu un traitement empirique pour une indication ne figurant pas au dossier.

### 7.2.3 Traitement curatif

L'analyse des résultats portant sur le traitement curatif est basée sur les principales lignes directrices en vigueur en 2014-2015, comme le résume le tableau suivant.

Il est important de préciser que nous n'avons trouvé la mention d'un traitement curatif en début de traitement, c'est-à-dire confirmé par un diagnostic, que chez 32 % de la population étudiée.

# Résumé des recommandations pour le traitement ciblé selon les différents organismes reconnus :

	<b>INESSS</b> Aspergillose invasive et candidémie chez les patients non neutropéniques <sup>9</sup> Aspergillose invasive <sup>10</sup> Candidose oropharyngée <sup>11</sup> Aspergillose invasive <sup>12</sup> Candidose invasive <sup>13</sup> Candidémie et candidose invasive <sup>14,15</sup>	<b>IDSA 2008</b> Traitement de l'aspergillose <sup>4</sup>	<b>IDSA 2009</b> Candidose <sup>5</sup>
Voriconazole	- Candidémie chez patients non neutropéniques en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication au fluconazole et amphotéricine B (2006) <sup>9</sup>  - Aspergillose invasive (2008) <sup>10*</sup>	Aspergillose invasive (AI)	- Candidémie non neutropénique (AI)  - Candidémie neutropénique si une couverture additionnelle du champignon est souhaitée (BIII)  - Candidose oropharyngée (BII) ou œsophagienne (AIII)
Posaconazole	- Refus pour le traitement de la candidose oropharyngée (2008) <sup>11</sup> - Aspergillose invasive en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à une thérapie de première intention (2008) <sup>12</sup>	Aspergillose invasive en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à une thérapie de première intention	Candidose oropharyngée (AII) ou œsophagienne (AIII)
Caspofongine	- Aspergillose invasive en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à une thérapie de première intention (2008) <sup>10</sup>  - Candidose invasive ou œsophagienne en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication au fluconazole (2008) <sup>13</sup>	Traitement de rattrapage pour le traitement d'une aspergillose invasive (BII)	- Candidémie non neutropénique (AI)  - Candidémie neutropénique (AII)  - Candidose oropharyngée ou œsophagienne (BII)
Micafungine	candidose invasive chez les personnes qui ont un échec, une intolérance ou une contre-indication au fluconazole (2008) <sup>14</sup>		- Candidémie non neutropénique (AI)  - Candidémie neutropénique (AII)  - Candidose oropharyngée ou œsophagienne (BII)
Anidulafungine	Refus candidose invasive (2008) <sup>15</sup>		- Candidémie non neutropénique (AI) - Candidémie neutropénique (AIII) - Candidose oropharyngée ou œsophagienne (BII)
Amphotéricine B liposomale	Aspergillose invasive et candidémie <sup>9,10</sup>	Aspergillose invasive en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication à une thérapie de première intention	- Candidémie non neutropénique (AI)  - Candidémie neutropénique (AII)  - Candidose œsophagienne (BII)

\*Extrait caspofongine, INESSS 2008 : « Depuis ce temps, l'utilisation du voriconazole en première intention de traitement s'est répandue [...] une mise à niveau de l'indication reconnue de la caspofongine s'impose afin de permettre son utilisation après un traitement de première intention avec l'amphotéricine B ou encore, le voriconazole. »

### **Aspergillose (n = 69, tableau 18b)**

Lorsqu'un antifongique est prescrit en première intention pour des cas d'aspergillose, c'est le voriconazole qui est le premier choix (77 %, n = 53), suivi de loin par la caspofongine (12 %, n = 8), l'amphotéricine B liposomale (7 %, n = 5) et le posaconazole (4 %, n = 3).

Le choix du voriconazole ainsi que de l'amphotéricine B liposomale en première intention pour le traitement de l'aspergillose invasive est conforme aux recommandations québécoises et à celles de l'IDSA.

Toutefois la caspofongine ne devrait être prescrite qu'en remplacement de ces antifongiques de première intention. Si on scrute les données des patients (n = 8) l'ayant reçue pour un traitement d'aspergillose, on trouve les justifications suivantes :

- 1 patient souffrant d'insuffisance rénale grave et d'interaction potentielle sous l'effet du voriconazole;
- 1 patient ayant eu un effet secondaire grave au voriconazole;
- 1 patient avec une résistance soupçonnée aux « azoles »;
- 3 patients l'ayant reçue en combinaison avec un autre antifongique.

Cette utilisation reste inexpiquée pour deux patients traités avec la caspofongine en première intention pour une aspergillose.

Finalement, la prescription du posaconazole en première intention pour le traitement de l'aspergillose demeure marginale, et les différentes lignes directrices la qualifient d'inadéquate.

### **Candidose (n = 76, tableau 18b) :**

Lorsqu'un antifongique est prescrit en première intention pour le traitement des candidoses, c'est la caspofongine qui est le plus fréquemment prescrite (63 %, n = 48), suivie du voriconazole (17 %) et de la micafungine (11 %). L'amphotéricine B (5 %) et le posaconazole (4 %) n'ont été prescrits que très rarement. La principale raison mentionnée pour expliquer le choix du voriconazole est la présence soupçonnée ou confirmée d'*Aspergillus* en plus d'une candidose.

Selon les avis de l'INESSS, le traitement de première intention de la candidose devrait être le fluconazole (ou même parfois l'amphotéricine B). Le voriconazole et les échinocandines ne devraient être prescrits que s'il y a échec, intolérance ou contre-indication au fluconazole. Dans notre analyse descriptive, 76 patients ont été traités pour une candidose. De ce nombre, 48 (63 %) l'ont été avec caspofongine, 13 (17 %) avec voriconazole et 8 (11 %) avec micafungine. L'amphotéricine B (n = 4) et le posaconazole n'ont été prescrits que très rarement. Si on examine de plus près cette population, on remarque une utilisation préalable du fluconazole pour 30 % des patients (n = 21).

Toujours d'après les données dont on dispose, on peut justifier l'utilisation d'un autre antifongique que le fluconazole chez onze (11) patients supplémentaires. En effet, un patient présentait une infection à *C. krusei* réputé résistant au fluconazole, dix (10) autres étaient instables hémodynamiquement (ce qui peut être considéré comme une contre-indication à l'utilisation en première intention du fluconazole) et quatre (4) patients ont été traités avec l'amphotéricine B.

Cependant, les données colligées de quarante (40) patients (53 %) ayant reçu un diagnostic de candidose ne permettent pas d'expliquer le choix d'un antifongique autre que le fluconazole (ou l'amphotéricine B) en première intention. Par contre, il faut souligner que les lignes directrices de l'IDSA sont plus permissives et recommandent tous les antifongiques pour le traitement de la candidose, selon une gradation variable. Il est donc difficile d'émettre une conclusion claire quant au traitement curatif de cette condition.

### 7.3 Intention thérapeutique finale (tableaux 19, 20a)

On note que 84 % des patients ont reçu une thérapie antifongique pour une visée thérapeutique (curative 47 %, empirique 37 %), alors que 16 % l'ont reçue à des fins prophylactiques. Une majorité importante de patients (70 %) conservent le même diagnostic du début à la fin.

Pour une grande proportion de patients présentant une aspergillose (88 %), il s'agit d'un traitement curatif, et il en est de même pour les candidoses (95 %). Par contre, pour les cas de neutropénies fébriles, il s'agit sans surprise d'un traitement empirique.

### 7.4 Agents Pathogènes (tableaux 21, 22)

Aucune culture permettant de déterminer un agent pathogène n'a été isolé pour 52 % de la population. Il n'est pas surprenant de retrouver ce résultat, puisque les antifongiques sont souvent prescrits en prophylaxie ainsi qu'en traitement empirique. Lorsqu'une culture est positive, ce qui touche 79 % des patients, on n'a identifié qu'un seul agent pathogène.

Selon les résultats de cultures obtenus, les espèces du genre *Candida* (70 %) sont les agents pathogènes le plus fréquemment isolés, particulièrement le *C. albicans* (37 %). L'*Aspergillus* suit avec 19 %. Quatre-vingt-neuf patients (17 %) n'ont obtenu l'identification de l'agent pathogène qu'après le début du traitement, parfois même après son arrêt. Les résultats que le patient a reçus après son départ de l'hôpital n'ont pas été colligés.

L'origine des prélèvements est multiple. Les échantillons obtenus par lavage broncho-alvéolaire sont les plus fréquents (30 %), suivis des expectorations (22 %), des hémocultures (19 %), des cultures d'urine (14 %) et finalement des ponctions d'abcès (12 %).

### 7.5 Divers

#### 7.5.1. Prophylaxie orale avant inclusion

Plusieurs patients (n = 130) recevaient déjà un antifongique par voie orale au moment de leur inclusion dans l'étude. Le fluconazole (44 %) représente l'agent le plus fréquent, suivi du voriconazole (27 %) et du posaconazole (25 %). Tel que 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. Interactions

Au moment d'entreprendre un traitement avec un antifongique ou en cours de traitement, le prescripteur vérifie la présence ou non d'interaction afin de cibler un médicament efficace et sécuritaire. Au total, 65 patients (10,8 %) ont subi 77 interactions potentielles relevées au dossier. Ces interactions ont été constatées à la suite de l'analyse du dossier pharmacologie du patient et n'ont pas nécessairement causé de problème. Les résultats démontrent que les prescripteurs ont dû modifier le choix d'un antifongique déjà en cours pour 14 patients en raison d'une interaction.

Ces résultats doivent être interprétés avec prudence, puisque l'analyse des dossiers en relation avec les interactions semble avoir varié selon les CHU, ce qui permet de penser à une sous-estimation de la fréquence.

### **7.5.3 Antifongiques au départ (tableau 24)**

Un peu plus du quart des patients quittent l'hôpital avec une prescription d'antifongique à poursuivre à domicile. Le voriconazole PO est l'agent le plus souvent prescrit au départ. Parmi les patients qui doivent poursuivre un traitement antifongique PO à domicile, 36 % ont reçu un traitement IV 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 25)**

Plusieurs raisons peuvent expliquer le passage d'un antifongique à un autre, les deux principales étant une réponse insatisfaisante (25 %) ou l'obtention d'un résultat de laboratoire (24 %). 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 26,27)**

Les combinaisons d'antifongiques ont été peu utilisées durant la période étudiée (8 %, n = 51). La plupart d'entre-elles sont expliquées par une réponse insatisfaisante (59,6 %) à l'antifongique en cours.

Deux patients ont eu une combinaison d'antifongiques, étant donné la difficulté d'atteindre le dosage sanguin de voriconazole visé. Bien que cette étude n'ait pas comme objectif de valider cette information, il serait utile de veiller à ce que les dosages d'antifongiques soient prescrits lorsque cela s'avère nécessaire et que les cliniciens connaissent les informations utiles à leur interprétation. Environ 16 % des patients ayant reçu une combinaison sont décédés 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 note une association de l'amphotéricine B avec un antifongique azolé dans 18 % (9/51) des combinaisons. Cette dernière est plus surprenante, car elle ne semble pas, à première vue, apporter d'avantage clinique par rapport à la monothérapie. Deux de ces patients ont reçu l'amphotéricine B combinée au posaconazole pour traiter les pathogènes, zygomycète et mucorales. Il n'a pas été possible de retrouver des raisons pour lesquelles les autres patients ont reçu cette association.

Habituellement, lorsqu'une combinaison est prescrite, il s'agit d'un traitement de rattrapage. Certains experts croient qu'il est possible d'associer deux antifongiques pour traiter l'aspergillose pulmonaire invasive de certains patients très précis<sup>16</sup>. Cependant, on dispose de très peu de données probantes pour appuyer les combinaisons d'antifongiques, que ce soit en traitement empirique ou curatif

## **SECTION 8. LIMITES DE L'ÉTUDE ET RECOMMANDATIONS**

---

Plusieurs limites s'appliquent à cette étude. Parmi celles-ci, mentionnons :

- Méthodologie rétrospective
  - Il peut être difficile, voire impossible de retrouver certaines informations, explications ou d'approfondir des résultats de façon certaine avec une méthodologie rétrospective.
- Collecte de 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 des 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 un nombre plus élevé.

### **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 en priorité :
  - 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.
  - pour les traitements empiriques
- 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.
- Veiller à ce que le choix du posaconazole lors de prophylaxie primaire soit adéquat;
- Veiller à ce que les combinaisons d'antifongiques soient justifiées;
- Veiller à ce que l'utilisation du voriconazole IV pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave soit justifiée et sécuritaire (les bienfaits surpassent les risques);
- Veiller à ne pas oublier de remplacer la voie parentérale par la voie orale dès que la condition clinique du patient le permet;
- Améliorer les informations disponibles au dossier du patient en détaillant dans les notes d'évolution, notamment les renseignements associés au diagnostic du patient, à l'intention visée et au choix de la thérapie.

## SECTION 9. 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.qc.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](http://www.inesss.qc.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.qc.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](http://www.inesss.qc.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.qc.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](http://www.inesss.qc.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.qc.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](http://www.inesss.qc.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](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](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](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](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](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%253Dmicafungine%2526DemandePluginController%25255Bonglet%25255D%253D4%2526DemandePluginController%25255BEVALUES\\_pointer%25255D%253D0&cHash=2672dbc554ae047d1885b701f64f1d6e](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=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.

## **SECTION 10. AUTEURS ET RÉVISEURS**

---

### **Rédaction du document PGTM**

Auteurs principaux : Marie-Claude Michel, pharmacienne (CHU de Québec– Université de Laval)  
France Varin, pharmacienne (CHUM)

### **Révision experts**

Sylvie Carle, pharmacienne (CUSM)  
D<sup>re</sup> Louise Deschênes, microbiologiste-infectiologue (CHU de Québec– Université de Laval)  
Daniel Thirion, pharmacien (CUSM)

### **Réviseurs (Membres du comité scientifique du PGTM) :**

Dre Louise Deschênes, CHU de Québec– Université de Laval  
Dr Paul Farand, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie – CHUS)  
Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)  
Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)  
Marie-Claude Michel, CHU de Québec– Université de Laval  
D<sup>r</sup> 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 (CIUSSS de l'Estrie – 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 (adulte)**

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : le 5 décembre 2016**

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

### **Collaboration à la collecte des données :**

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, étudiante de France en stage (CHU de Québec – Université de Laval)  
Mme Viviane To, assistante de recherche (CHUM)  
Mme Lama Zakhour, assistante de recherche (CHUM)  
Mme Camile Cotteret, assistante de recherche (CHUSJ)  
Mme Amélie Houde-Blais, étudiante en pharmacie (CIUSSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke)  
Mme Camille Dufort-Rouleau, étudiante en pharmacie (CIUSSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke)  
Mme Gabrielle Biron, étudiante en pharmacie (CIUSSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke)

**Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM le : 2 février 2017**

**Disponible sur le site web du PGTM :  
[www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)**

## ANNEXE 1 GLOSSAIRE DES ABRÉVIATIONS

---

### **Glossaire des abréviations :**

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

## **ANNEXE 2 DÉFINITIONS**

---

**Insuffisance hépatique** : augmentation de 3 fois la normale ou plus des ALT, AST. Le Child-Pugh a été considéré si celui-ci était disponible.

**Cholestase** : augmentation de la phosphatase alcaline et des GGT.

**Phosphatase alcaline** : augmentation de 4 fois la normale ou plus (critère non absolu et peut être variable; moins spécifique si l'augmentation est plus basse). Diagnostic plus spécifique si associé à une ↑ des transaminases. Confirmation possible par imagerie.

**Insuffisance rénale** : si clairance de La créatinine est inférieure à 60 ml/min ou si note à la feuille sommaire

**Neutropénie** : neutrophiles inférieures à  $0,5 \times 10^9/L$  sang

**Instabilité hémodynamique** : si la patient a reçu un vasopresseur pour maintenir la pression artérielle ou si note au dossier.