



Programme de  
**GESTION THÉRAPEUTIQUE**  
des médicaments

# LE TRAITEMENT DE LA FONGÉMIE À LEVURES ET DE LA CANDIDÉMIE EN PÉDIATRIE : REVUE DES GUIDES DE PRATIQUE

## PROGRAMME DE GESTION THÉRAPEUTIQUE DES MÉDICAMENTS

---

*Rapport d'évaluation*

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



---

Approuvé par le comité scientifique du PGTM le 28  
janvier 2021

## **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 janvier 2021. Le PGTM se réserve le droit en tout temps de modifier ou de retirer les documents qui apparaissent sur son site, à la suite de la publication de nouvelles données.

## Table des matières/liste des annexes

SECTION 1.	Introduction .....	4
SECTION 2.	Question décisionnelle et question d'évaluation .....	4
2.1.	Question décisionnelle .....	4
2.2.	Questions d'évaluation .....	4
SECTION 3.	Méthodologie d'évaluation .....	4
3.1.	Recherche documentaire.....	4
3.2.	Sélection des publications et évaluation de leur admissibilité.....	5
3.3.	Évaluation de la qualité des publications et extraction des données .....	5
SECTION 4.	Résultats de la recherche.....	6
4.1.	Guides de pratique .....	7
SECTION 5.	Élaboration d'algorithmes .....	15
SECTION 6.	Analyse et recommandations .....	16
SECTION 7.	Conclusion.....	19
SECTION 8.	Auteurs et réviseurs.....	21
SECTION 9.	Bibliographie et références.....	22
ANNEXE 1.	Sites consultés pour la recherche de littérature grise .....	23
ANNEXE 2.	Stratégie de recherche dans les bases de données indexées.....	24

## SECTION 1. INTRODUCTION

---

En 2017, le Programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM) a publié les résultats d'une analyse descriptive de l'utilisation des antifongiques effectuée dans les cinq CHU du Québec. Cette étude a mené à plusieurs recommandations, notamment :

- L'élaboration et la diffusion 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;
- L'élaboration d'algorithmes pour aider à la prise en charge du patient selon sa condition clinique en priorité :
  - Traitement de la candidémie
  - Optimisation de l'utilisation du fluconazole en première intention en raison de son efficacité et de son coût moindre.  
  
Prise en compte de la nécessité du choix de la caspofongine ou de la micafungine en première intention de traitement de la candidémie.

En 2018, le PGTM a effectué une revue des guides de pratique pour le traitement de la fongémie et de la candidémie pour les adultes. Le présent document vise à répondre à cette recommandation pour la population pédiatrique. Les algorithmes de traitement permettront de fournir des outils d'aide aux cliniciens pour la prise en charge de la fongémie à levures et de la candidémie en pédiatrie et ainsi de favoriser un usage optimal des antifongiques.

## SECTION 2. QUESTION DÉCISIONNELLE ET QUESTION D'ÉVALUATION

---

### 2.1. Question décisionnelle

Selon les guides de pratique publiés et fondés sur les preuves, quel est le traitement optimal pour l'enfant et le nouveau-né atteints de fongémie à levures et de candidémie confirmée?

### 2.2. Questions d'évaluation

Quels sont les agents de première intention et les options pour le traitement précoce de la fongémie à levures adaptés aux patients pédiatriques, y compris les nouveau-nés sans neutropénie?

Quels sont les agents de première intention et les options pour le traitement précoce de la fongémie à levures adaptés aux patients pédiatriques atteints de neutropénie?

Quels sont les agents de première intention et les options de traitement de la candidémie prouvée pour les patients pédiatriques, y compris les nouveau-nés?

## SECTION 3. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

---

### 3.1. Recherche documentaire

Une recherche de la littérature scientifique a été effectuée dans les bases de données PubMed et Cochrane Library. L'application de filtres a servi à limiter la recherche aux guides de pratiques, aux revues systématiques et aux méta-analyses relatives aux enfants de 0 à 18 ans. La consultation des guides de pratique s'étend des années 2012 à 2019. Comme la publication du *Guide de pratique* le plus récent date de 2016, une recherche de littérature portant sur les

années 2015 à 2019 a permis de prendre en compte des revues systématiques ou des méta-analyses publiées après la sortie de ces recommandations (IDSA 2016).

Les sites web de littérature grise consultés se trouvent à l'annexe I.

La stratégie de recherche dans les bases de données indexées se trouve à l'annexe II.

### 3.2. Sélection des publications et évaluation de leur admissibilité

L'un des évaluateurs (HR) a effectué la sélection des études et deux autres (EP et PO) l'ont validée selon les critères d'inclusion et les limites spécifiées au tableau I. Une première sélection a eu lieu à partir des titres et résumés des publications pour l'application des critères d'exclusion.

### 3.3. Évaluation de la qualité des publications et extraction des données

Les quatre guides de pratiques retenus sont publiés par les mêmes groupes que ceux retenus dans la revue pour les adultes. Deux de ces guides sont les mêmes et prennent en compte la population pédiatrique. Les deux autres sont les versions pédiatriques des guides pour les adultes, publiés dans des articles différents.

Comme il s'agit des mêmes guides, les évaluateurs n'ont pas refait la validation des guides de pratique retenus. La méthodologie d'évaluation de la qualité des publications est décrite dans le document pour les adultes.

Les documents étaient exclus s'ils ne répondaient pas aux critères mentionnés dans le tableau I.

Les guides de pratique retenus sont présentés à la section 4.

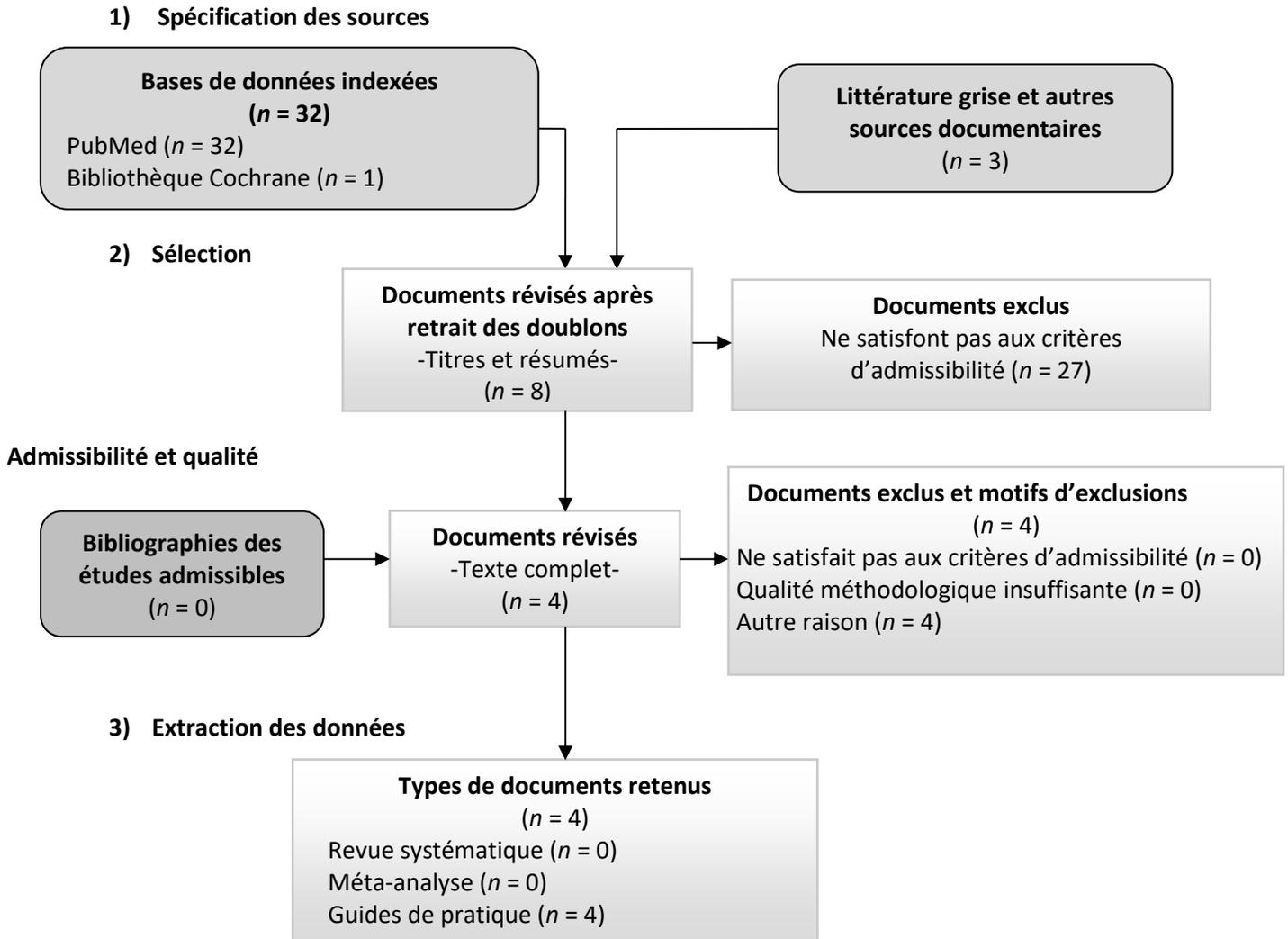
**Tableau 1. Critères d'admissibilité et limites**

Critères d'inclusion	
<b>Population</b>	Enfants souffrant d'une fongémie à levures ou d'une candidémie confirmée
<b>Intervention</b>	Traitement avec un antifongique systémique
<b>Comparateur(s)</b>	Pas de comparateur
<b>Résultats</b>	Guide de pratique, revues systématiques, méta-analyses
<b>Types de documents hiérarchisés en fonction de la force de la méthodologie</b>	Rapport d'ETMIS (Évaluation de technologie et mode d'intervention en santé), revues systématiques, méta-analyses, guides de pratique
Limites	Critères d'exclusion
<b>Période :</b> Du 1 <sup>er</sup> janvier 2012 au 15 octobre 2019 pour les guides de pratique Du 1 <sup>er</sup> janvier 2015 au 15 octobre 2019 pour les revues systématiques et méta-analyses <b>Langue :</b> anglais et français	<b>Résumé de congrès</b>

## SECTION 4. RÉSULTATS DE LA RECHERCHE

Nous avons répertorié 32 documents à l'aide de la stratégie de recherche documentaire. Quatre publications ont été retenues après le retrait des doublons, des étapes de sélection et de l'évaluation de l'admissibilité. Seuls des guides de pratiques ont été inclus. Aucune revue systématique ni méta-analyse n'a été trouvée. La figure 1 présente le diagramme de sélection des documents.

**Figure 1. Diagramme de processus de sélection des documents**



## 4.1. Guides de pratique

### Résumé de l'évaluation critique

Quatre guides ont été retenus aux fins d'analyse. Deux d'entre eux (IDSA, australien) se retrouvent dans l'évaluation pour l'adulte du PGTM. L'American Academy of Pediatrics (AAP) et la Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) appuient le guide de pratique de l'IDSA. Le guide australien mentionne que les principes guidant le choix d'un antifongique pour les adultes sont les mêmes que pour les enfants.

Les deux autres guides retenus sont la version pédiatrique de deux guides pris en compte dans l'évaluation pour l'adulte et publiés dans des articles différents.

L'analyse des guides de pratique a été faite dans le document du PGTM pour l'adulte :

- Les guides de pratique ont été développés par des associations qui se sont entourées de la collaboration de divers experts bien identifiés dans chacune des publications. Le but des guides de pratique est toujours bien précisé. En revanche, les sources de financement sont décrites de façon inégale.
- Le PGTM a jugé ces guides de qualité méthodologique variable, mais acceptable. Il a basé son évaluation principalement sur les critères de la grille AGREE II. Certains biais ont été décelés, notamment, le fait que l'ensemble des guides ne mentionnent pas les critères de sélection des preuves. Par ailleurs, certaines recommandations diffèrent d'un guide à l'autre. Ces différences s'expliquent par l'absence de preuves pour certaines situations cliniques, ce qui a obligé les experts à prendre position. De plus, la description de la méthodologie d'élaboration des différents guides n'est pas constante, bien que, de façon générale, cet aspect ait été considéré comme suffisant ou acceptable. Enfin, l'information sur l'impact économique semble avoir été un aspect peu considéré dans plusieurs guides, ou alors, elle n'a pas été mentionnée.
- Plusieurs recommandations portant sur la population neutropénique ont été émises par extrapolation d'études faites auprès d'une population ne souffrant pas de neutropénie, puisqu'aucune étude propre aux patients neutropéniques n'était disponible.

Comme peu d'essais cliniques randomisés ont été faits en néonatalogie et en pédiatrie, les recommandations émises dans les guides de pratique découlent des données limitées en pédiatrie, des études sur les adultes et des opinions d'experts. Il en résulte que les recommandations pédiatriques ressemblent aux recommandations relatives aux adultes. Les doses pédiatriques des antifongiques ne peuvent pas être extrapolées à partir des études menées sur les adultes, car la pharmacocinétique de ces médicaments varie grandement chez les enfants. Des études portant sur la pharmacocinétique pédiatrique de plusieurs antifongiques sont disponibles et les doses pédiatriques sont mentionnées pour nombre d'entre eux.

Tous les guides de pratique retenus ont émis des recommandations spécifiques, sans ambiguïté et ont une bonne validité externe. De façon générale, les recommandations émises par ces guides sur le positionnement des antifongiques sont comparables, à l'exception de celles concernant la population néonatale.

### Résumé des guides de pratique

Les tableaux 2 et 3 résument les recommandations formulées dans les guides de pratique. La gradation des données probantes indiquées dans les tableaux correspond à celle mentionnée dans les publications.

IDSA : *Infectious Diseases Society of America*

ESCMID : *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

ECIL : *European Conference on Infections in Leukemia*



	IDSA 2016 <sup>1</sup>	ESCMID 2012 <sup>2</sup>	ECIL-4 <sup>3*</sup>	Australien 2014 <sup>4*</sup>
<b>Traitement de substitution</b>	<p><b><u>Pédiatrie</u></b></p> <p>Fluconazole pour les patients sélectionnés : pas de maladie grave et pas de résistance au fluconazole</p> <p><i>Recommandation forte; données probantes de qualité forte</i></p> <p>– Les auteurs envisagent le fluconazole comme thérapie initiale seulement pour les patients hémodynamiquement stables, sans exposition préalable aux azoles et ne risquant pas d'infection à <i>C. glabrata</i>.</p> <p>Amphotéricine B liposomale en cas d'intolérance, de résistance à un autre antifongique</p> <p><i>Recommandation forte; données probantes de qualité forte</i></p> <p><b><u>Néonatalogie</u></b></p> <p>Amphotéricine B liposomale : à utiliser avec précaution, surtout si atteinte du tractus urinaire</p> <p><i>Recommandation faible; données probantes de qualité faible</i></p> <p>Échinocandines : avec précaution et généralement limitées à des thérapies de sauvetage ou en cas de résistance ou de toxicité à l'amphotéricine déoxycholate ou au fluconazole (En néonatalogie, les échinocandines sont à utiliser seulement après élimination de la possibilité d'une infection rénale</p>	<p><b><u>Pédiatrie</u></b></p> <p>Amphotéricine B liposomale</p> <p><i>Recommandation de grade A; données probantes de qualité I</i></p> <p>Amphotéricine complexe lipidique</p> <p><i>Recommandation de grade B; données probantes de qualité II</i></p> <p>Amphotéricine B déoxycolate</p> <p><i>Recommandation de grade C; données probantes de qualité I</i></p> <p>Fluconazole</p> <p><i>Recommandation de grade B; données probantes de qualité I</i></p> <p>Voriconazole</p> <p><i>Recommandation de grade B; données probantes de qualité I</i></p>		<p>Fluconazole pour les patients cliniquement stables sans risque de résistance au fluconazole</p> <p><i>Recommandation de grade C données probantes de qualité II</i></p> <p>Amphotéricine B liposomale pour les patients cliniquement stables sans risque de résistance au fluconazole ou à l'échinocandine</p> <p><i>Recommandation de grade C</i></p>

	IDSA 2016 <sup>1</sup>	ESCMID 2012 <sup>2</sup>	ECIL-4 <sup>3*</sup>	Australien 2014 <sup>4*</sup>
	ou méningée)  <i>Recommandation faible; données probantes de qualité faible</i>			
<b>Thérapies ciblées</b>	<p>Échinocandines : tester la sensibilité au <i>C. glabatra</i> et au <i>C. parapsilosis</i> ET si exposition antérieure à une échinocandine</p> <p><i>Recommandation forte; données probantes de qualité faible</i></p> <p><i>C. glabatra</i> : Transition au fluconazole à une posologie de 12 mg/kg DIE (max. 800 mg) pour les patients avec souche fluconazole-sensible OU voriconazole (max. : 300 mg) BID pour les patients avec souche voriconazole-sensible.</p> <p>Il n'y a pas de données sur l'utilisation du voriconazole pour les jeunes enfants de moins de 2 ans</p> <p><i>Recommandation forte; données probantes de qualité faible</i></p> <p><i>C. parapsilosis</i> : malgré la description des CMI (concentration minimale inhibitrice) plus élevées du <i>C. parapsilosis</i> aux échinocandines, aucune étude clinique n'a démontré la supériorité du fluconazole sur les échinocandines dans les infections à <i>C. parapsilosis</i></p>	<p><i>C. glabatra</i> : CMI plus élevée pour le fluconazole, utiliser avec précaution. Voriconazole est un choix raisonnable si la souche est sensible à l'antifongogramme</p> <p><i>C. krusei</i> : ne pas employer le fluconazole, résistance intrinsèque. Voriconazole est un choix raisonnable</p>	<p><i>C. parapsilosis</i> : CMI des échinocandines plus élevée mais sans diminution de l'activité notée dans les études cliniques. Pas de contre-indication à leur utilisation</p> <p><i>C. krusei</i> et <i>C. glabatra</i> : ne pas utiliser fluconazole</p>	

	IDSA 2016 <sup>1</sup>	ESCMID 2012 <sup>2</sup>	ECIL-4 <sup>3*</sup>	Australien 2014 <sup>4*</sup>
<b>Désescalade</b>	<p>Échinocandine ou amphotéricine B à fluconazole après 5-7 jours pour les patients cliniquement stables, souche sensible au fluconazole et hémocultures négatives répétées (<math>\geq 2</math>) après le début du traitement antifongique</p> <p><i>Recommandation forte; données probantes de qualité modérée</i></p> <p>Si souche résistante au fluconazole ou infection à <i>C. krusei</i> ou <i>C. glabrata</i> mais voriconazole sensible : voriconazole</p> <p><i>Recommandation forte; données probantes de qualité faible</i></p>			<p>IV à PO à la suite d'une réponse, clinique et microbiologique satisfaisante, souche sensible à l'antifongique PO et tractus gastro-intestinal fonctionnel</p> <p><i>Recommandation de grade C, données probantes de qualité III</i></p>
<b>Durée de la thérapie</b>	<p>Deux semaines après négativation d'hémocultures répétées et résolution des symptômes (sans complication de la candidémie)</p> <p><i>Recommandation forte; données probantes de qualité modérée</i></p>	<p>Deux semaines après la fin de la candidémie c.-à-d. au moins une hémoculture négative par jour doit être prise jusqu'à l'obtention de cultures négatives.</p>	<p>Deux semaines après hémoculture négative</p>	<p>Pour une candidémie avec infection des tissus profonds : deux semaines après la dernière culture positive du site stérile et résolution des symptômes.</p> <p><i>Recommandation de grade C, données probantes de qualité III</i></p>

**Tableau 3. Traitement de la candidémie pour le patient neutropénique – Résumé**

	<b>IDSA 2016<sup>1</sup></b>	<b>ESCMID 2012</b>	<b>ECIL-4</b>	<b>Australien 2014</b>
<b>Thérapie initiale</b>	<p>Échinocandine (caspofungine, micafungine)</p> <p><i>Recommandation forte; données probantes de qualité modérée</i></p>	<p><b>TRAITEMENT EMPIRIQUE</b></p> <p>Amphotéricine B liposomale et caspofungine</p> <p><i>Recommandation de grade A; données probantes de qualité I</i></p> <p><b>TRAITEMENT CURATIF</b></p> <p>Caspofungine et micafungine</p> <p><i>Recommandation de grade A; données probantes de qualité I</i></p> <p>Anidulafungine</p> <p><i>Recommandation de grade B; données probantes de qualité I</i></p> <p><i>(dose pédiatrique incertaine, données d'innocuité limitée)</i></p>	<p>Caspofungine</p> <p><i>Recommandation de grade B; données de qualité probante II</i></p> <p>Fluconazole : si pas de prophylaxie avec azole</p> <p><i>Recommandation de grade B, données probantes de qualité II</i></p> <p>Amphotéricine B liposomale</p> <p><i>Recommandation de grade B, données probantes de qualité II</i></p> <p>Micafungine</p> <p><i>Recommandation de grade B, données probantes de qualité II</i></p> <p>Voriconazole</p> <p><i>Recommandation de grade B, données probantes de qualité II</i></p> <p>Amphotéricine B complexe lipidique</p> <p><i>Recommandation de grade C, données probantes de qualité II</i></p>	<p>Échinocandine (caspofungine, micafungine)</p> <p><i>Recommandation de grade D données probantes de qualité IV</i></p>

	IDSA 2016 <sup>1</sup>	ESCMID 2012	ECIL-4	Australien 2014
<b>Autres possibilités de traitement empirique</b>	<p>Amphotéricine B liposomale : efficace mais moins intéressant étant donné le risque de toxicité</p> <p><i>Recommandation forte; données probantes de qualité modérée</i></p> <p>Fluconazole pour les patients dont la maladie n'est pas grave et sans exposition préalable au fluconazole</p> <p><i>Recommandation faible; données probantes de qualité faible</i></p>	<p><b>TRAITEMENT EMPIRIQUE</b></p> <p>Fluconazole (si faible risque d'aspergillose invasive) : B-II</p> <p>Amphotéricine B déoxycholate (si effets secondaires acceptables) : B-II</p> <p><b>TRAITEMENT CURATIF</b></p> <p>Amphotéricine B liposomale : A-I</p> <p>Amphotéricine lipidique : B-II</p> <p>Amphotéricine B déoxycolate : C-I</p> <p>Fluconazole : B-I</p> <p>Voriconazole : B-I</p>		<p>Amphotéricine B liposomale</p> <p><i>Recommandation de grade C</i></p> <p>Voriconazole si facteurs de risque associés à une résistance au fluconazole*</p> <p><i>Recommandation de grade C</i></p> <p>Fluconazole si souche <i>Candida</i> sp sensible</p> <p><i>Recommandation de grade C</i></p> <p>* : La publication indique azoles. Le PGTM croit qu'il s'agit plutôt de fluconazole et a préféré modifier le texte pour inscrire fluconazole.</p>
<b>Pathogènes spécifiques</b>	<p>Voriconazole : 1<sup>re</sup> intention si besoin de couverture supplémentaire des filamenteux</p> <p><i>Recommandation faible; données probantes de qualité faible</i></p> <p>Échinocandine, amphotéricine B liposomale ou voriconazole : si <i>C krusei</i></p> <p><i>Recommandation forte; données probantes de qualité faible</i></p>		<p><i>C. parapsilosis</i> : CMI des échinocandines plus élevée mais pas de diminution de l'activité notée dans les études cliniques. Pas de contre-indication à leur utilisation</p> <p><i>C krusei</i> et <i>C glabrata</i> : ne pas utiliser fluconazole</p>	

	IDSA 2016 <sup>1</sup>	ESCMID 2012	ECIL-4	Australien 2014
<b>Désescalade</b>	<p>Fluconazole ou voriconazole : durant la neutropénie persistante pour les patients cliniquement stables avec des souches sensibles et hémocultures de contrôle négatives documentées</p> <p><i>Recommandation faible; données probantes de qualité faible</i></p> <p>Transition au fluconazole haute dose ou voriconazole : si souches sensibles de <i>C glabrata</i></p> <p><i>Recommandation faible; données probantes de qualité faible</i></p>			
<b>Durée de la thérapie</b>	<p>Deux semaines après la négativation d'hémocultures répétées et la résolution des symptômes de la neutropénie</p> <p>En l'absence de métastases infectieuses ou autres</p> <p><i>Recommandation forte; données probantes de qualité faible</i></p>	<p>Deux semaines après la fin de la candidémie c.-à-d. au moins une hémoculture négative par jour doit être prise jusqu'à l'obtention de culture négative.</p>	<p>Deux semaines après hémoculture négative</p>	

## SECTION 5. ÉLABORATION D'ALGORITHMES

---

Pour répondre aux questions d'évaluation, trois algorithmes : 1- traitement précoce de la fongémie à levures pour les patients non neutropéniques (pédiatrie et néonatalogie), 2- traitement précoce de la fongémie à levures pour les patients neutropéniques (pédiatrie) et 3- traitement de la candidémie confirmée (pédiatrie et néonatalogie) ont été réalisés conformément aux points suivants :

- Toutes les recommandations sont basées sur les preuves disponibles dans les guides de pratique. Les recommandations pédiatriques émises dans les guides de pratique découlent des données limitées en pédiatrie, des études menées sur des adultes et d'opinion d'experts.
- Les doses pédiatriques des antifongiques ne peuvent pas être extrapolées à partir des études sur les adultes, car la pharmacocinétique de ces médicaments varie grandement chez les enfants. Des études pharmacocinétiques pédiatriques portant sur plusieurs antifongiques sont disponibles et les doses pédiatriques sont mentionnées pour nombre d'entre eux.
- À l'exception de la néonatalogie, les recommandations pédiatriques des guides diffèrent peu des recommandations pour les adultes. Dans la présente évaluation du PGTM, nous nous sommes fiés sur les discussions et les décisions prises dans le guide du PGTM pour les adultes.
- En néonatalogie, la pénétration du produit dans le système rénal et nerveux central est souvent souhaitable.
- Dans le guide pour l'adulte :
  - Lorsque les guides de pratiques ne permettaient pas de se positionner de façon claire, un consensus a été établi par des experts microbiologistes-infectiologues (ex. : fluconazole);
  - Lorsque l'efficacité de deux antifongiques ne pouvaient être différenciée et qu'ils étaient recommandés au même niveau pour une condition, le PGTM a pris en compte d'autres critères pour justifier son choix (ex. : toxicité de l'amphotéricine B liposomale).
- Le risque d'infection invasive à la suite d'une colonisation n'a pas été abordé. Le PGTM recommande de se référer à la littérature ou à un infectiologue pédiatrique si besoin est.
- Les candidémies des patients transplantés ou souffrant d'autres conditions complexes n'ont pas été incluses dans les algorithmes, en raison de leur spécificité et complexité justifiant la consultation d'un infectiologue pédiatrique.

Le contenu des algorithmes a été discuté par un groupe de travail composé de microbiologistes-infectiologues pédiatriques et de pharmaciens représentant les quatre CHU de la province prodiguant des soins aux enfants et aux nouveau-nés. (section 8)

Les algorithmes proposés ne remplacent pas le jugement clinique du médecin. Il est possible que des conditions cliniques particulières justifient des choix différents de ceux proposés.

## SECTION 6. ANALYSE ET RECOMMANDATIONS

---

Les recommandations incluses dans les algorithmes ne s'appliquent pas aux situations dans lesquelles une espèce de *Candida* est isolée dans un ou des sites non stériles (voies respiratoires ou urinaires, prélèvement muco-cutané, à l'exception de la croissance d'une espèce de *Candida* dans un prélèvement urinaire obtenu de façon stérile chez le nouveau-né, ce qui répond alors à la définition de candidémie invasive néonatale). Le clinicien doit procéder à une investigation plus poussée pour déterminer si un traitement est nécessaire.

Le PGTM propose la consultation d'un infectiologue pédiatrique pour toute situation de fongémie ou de candidémie en pédiatrie.

L'épidémiologie locale doit toujours être prise en considération lors du choix d'une thérapie antifongique.

Comme les recommandations pédiatriques des guides de pratique ne diffèrent pas de celles pour les adultes, nous recommandons, à l'instar de l'évaluation pour les adultes, les **échinocandines** comme antifongique en première intention pour la majorité des conditions décrites. Les différents guides de pratique appuient fortement ce choix. On favorise l'utilisation de la caspofungine ou de la micafungine sur lesquelles il existe davantage de données en pédiatrie (l'anidulafongine n'est pas approuvée en pédiatrie). À la suite des différentes lectures et discussions, nous recommandons l'amphotéricine B déoxycholate en première intention pour la néonatalogie. Ce choix s'appuie sur la nécessité d'utiliser en traitement empirique un agent qui se concentre dans les urines et traverse la barrière hémato-encéphalique des nouveau-nés. Les échinocandines peuvent servir de traitement de seconde intention et de traitement de secours en néonatalogie. Des doses élevées sont alors nécessaires pour assurer la pénétration du produit dans le système nerveux central. Il existe davantage de données sur la micafungine à cet effet.

En raison de son spectre plus étroit et de son coût moindre, le fluconazole est une option à envisager lorsque les conditions cliniques le permettent. Ainsi le fluconazole demeure un choix de première intention pour les patients stables, qui ne sont pas gravement malades, qui n'ont pas été préalablement exposés aux azoles et qui ne laissent pas suspecter de résistance au fluconazole (ex. absence de colonisation ou infection antérieure à *C. glabrata* ou *C. krusei*). Les experts du PGTM recommandent de tenir compte de l'épidémiologie locale et des résultats disponibles pour positionner le fluconazole.

Bien que plusieurs guides de pratique reconnaissent l'efficacité de l'amphotéricine B liposomale comme choix de première intention pour certaines conditions cliniques, les recommandations du PGTM positionnent cet antifongique en deuxième intention en raison de son profil de toxicité moins intéressant comparativement aux échinocandines. Les lignes directrices de l'IDSA appuient notamment cette position. On mentionne à quelques endroits que l'amphotéricine B est mieux tolérée en pédiatrie. Cependant, en présence du *C. parapsilosis*, l'amphotéricine B liposomale devrait demeurer le choix de première intention. La sensibilité réduite des échinocandines à ce pathogène justifie cette recommandation.

Lorsque le patient neutropénique souffre de candidémie à *C. krusei* confirmée, les lignes directrices recommandent soit une échinocandine, soit le voriconazole en première intention. Aucune donnée d'efficacité ne permet de privilégier l'un ou l'autre de ces antifongiques. Le clinicien devra baser son choix sur d'autres critères (ex. : interactions médicamenteuses, pharmacocinétiques, conditions cliniques, etc.)

La désescalade demeure une étape essentielle de la prise en charge du patient. Une réévaluation de la thérapie doit toujours avoir lieu rapidement, dès que des résultats ou de nouvelles informations sont disponibles (identification de l'agent infectieux, fongigramme). Les recommandations préconisent souvent le fluconazole et le voriconazole en raison de leur excellente biodisponibilité orale. La durée de traitement varie selon le site de l'infection et la condition clinique du patient : ainsi, on recommande la consultation d'un expert lors du traitement d'une candidémie confirmée.

## TRAITEMENT PRÉCOCE DE LA FONGÉMIE À LEVURES PATIENT NON NEUTROPÉNIQUE PÉDIATRIQUE INCLUANT LE NOUVEAU-NÉ

### TRAITEMENT PRÉCOCE

Thérapie pour un patient présentant des hémocultures qui révèlent la présence de levures, en attente d'identification et d'un antifongogramme.

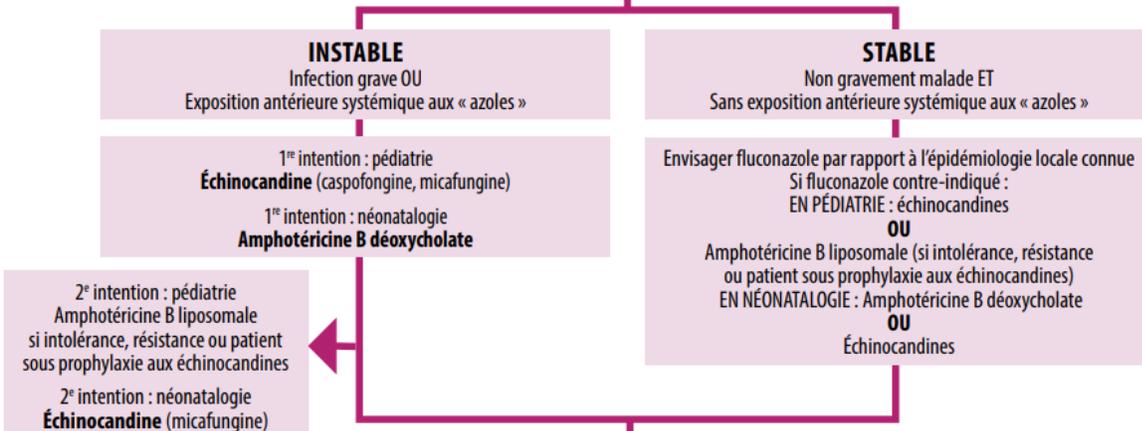
### PARTICULARITÉS À ENVISAGER

- L'avis d'un infectiologue pédiatrique est fortement recommandé.
- La présence de levures dans les hémocultures n'est jamais un contaminant.
- Envisager le risque d'interactions médicamenteuses (ex. : « azoles »).
- Ajuster la dose selon la fonction rénale si besoin (ex. : fluconazole).
- Ajuster la dose selon la fonction hépatique si besoin (diminuer la dose de caspofongine, envisager micafungine).
- Des variations considérables de la pharmacocinétique des antifongiques sont notées dans la population pédiatrique comparativement à la population adulte. Favoriser les antifongiques dont la pharmacocinétique a été étudiée en pédiatrie et pour lesquels des doses pédiatriques sont disponibles.
- Il faut rappeler qu'en néonatalogie, on souhaite une pénétration de l'antifongique dans le système nerveux central et rénal. De plus, la pharmacocinétique de la micafungine a été davantage étudiée lors de l'utilisation d'une échinocandine pour les nouveau-nés, y compris les prématurés.

### ÉTAPE 1

#### PATIENT NON NEUTROPÉNIQUE ET HÉMOCULTURES POSITIVES À LEVURES

#### TRAITEMENT PRÉCOCE



### ÉTAPE 2

#### CANDIDA SP ISOLÉ



### DÉSESCALADE

Restreindre le spectre selon épidémiologie locale dès que possible. Transition à la voie orale (habituellement après 5-7 jours si patient stable et hémocultures de contrôle négatives; Envisager fluconazole IV ou PO\* (ou voriconazole PO\* en cas de *C.krusei*)  
\* excellente biodisponibilité

### Durée de la thérapie

Consulter un infectiologue pédiatrique pour déterminer la durée appropriée de la thérapie : celle-ci devant être individualisée selon le site infectieux et la réponse clinique et microbiologique.

Le pGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec. Consultez le site au [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca).

## TRAITEMENT PRÉCOCE DE LA FONGÉMIE À LEVURES PATIENT NEUTROPÉNIQUE PÉDIATRIQUE INCLUANT LE NOUVEAU-NÉ

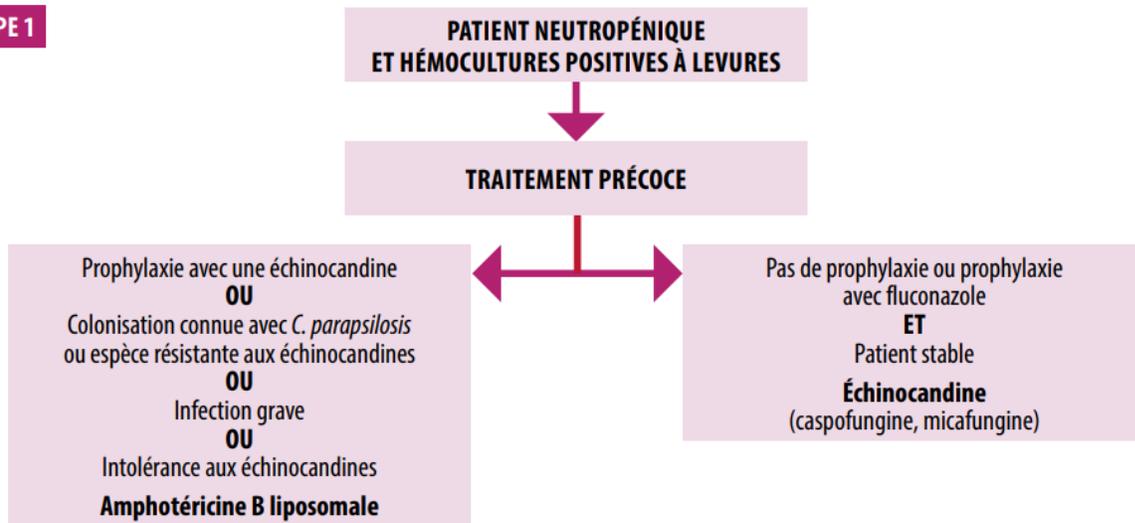
### TRAITEMENT PRÉCOCE

Thérapie pour un patient présentant des hémocultures qui révèlent la présence de levures, en attente d'identification et d'un antifongogramme.

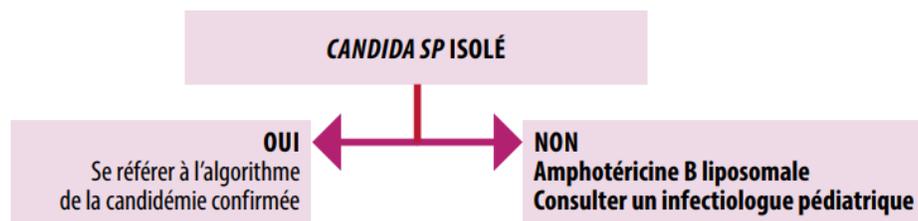
### PARTICULARITÉS À ENVISAGER

- L'avis d'un infectiologue pédiatrique est fortement recommandé.
- La présence de levures dans les hémocultures n'est jamais un contaminant.
- Envisager le risque d'interactions médicamenteuses (ex. : « azoles »).
- Ajuster la dose selon la fonction rénale si besoin (ex. : fluconazole).
- Ajuster la dose selon la fonction hépatique si besoin (diminuer la dose de caspofongine, envisager micafungine).
- Des variations considérables de la pharmacocinétique des antifongiques sont notées dans la population pédiatrique comparativement à la population adulte. Favoriser les antifongiques dont la pharmacocinétique a été étudiée en pédiatrie et pour lesquels des doses pédiatriques sont disponibles.

### ÉTAPE 1



### ÉTAPE 2



### Durée de la thérapie

Consulter un infectiologue pédiatrique, pour déterminer la durée appropriée de la thérapie : celle-ci devant être individualisée selon le site infectieux et la réponse clinique et microbiologique ainsi que la durée de neutropénie.

Le pGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec. Consultez le site au [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca).

COMM20\_822\_05

## TRAITEMENT PÉDIATRIQUE DE LA CANDIDÉMIE CONFIRMÉE

### PARTICULARITÉS À ENVISAGER

- Dès que la candidose invasive ou la candidémie est confirmée, consulter un infectiologue pédiatrique sur le retrait du matériel prothétique et des cathéters, le choix de l'antifongique et la durée du traitement.
- Demander une consultation en ophtalmologie.
- Prendre en compte que les échinocandines ont une faible pénétration oculaire, urinaire et du système nerveux central.
- Envisager un échocardiogramme si suspicion clinique d'une endocardite.
- Considérer le risque d'interactions médicamenteuses (ex. : « azoles »).
- Poursuivre hémocultures quotidiennes (2 hémocultures ou plus négatives).
- En cas d'utilisation d'une échinocandine, davantage de données sont disponibles pour la micafungine et la caspofungine en pédiatrie. En néonatalogie, la pharmacocinétique de la micafungine a été davantage étudiée.
- En néonatalogie, utilisation des échinocandines seulement après l'élimination de la possibilité d'une infection rénale ou méningée.

### CULTURE POSITIVE POUR CANDIDA SP

#### ANTIFONGIGRAMME DISPONIBLE

OUI

L'antifongique est sélectionné selon sensibilité, toxicité, site infectieux.

NON

*C. albicans*

*C. parapsilosis*\*

*C. tropicalis*

*C. dubliniensis*

*C. glabrata*

*C. krusei*

*C. auris*

Autres

- Si fluconazole amorcé et patient stable :  
➔ Poursuivre *ad* résultats de sensibilité puis ajuster
- Si fluconazole amorcé et réponse insatisfaisante :  
➔ EN PÉDIATRIE : Remplacer par : 1. Échinocandine ou 2. Amphotéricine B liposomale *ad* résultats de sensibilité puis ajuster.  
(\* si *C. parapsilosis* privilégier amphotéricine B liposomale)
- ➔ EN NÉONATOLOGIE : Remplacer par : 1. Amphotéricine B déoxycholate ou 2. Échinocandine *ad* résultats de sensibilité puis ajuster.  
(\* si *C. parapsilosis* privilégier amphotéricine B déoxycholate)
- Si échinocandine, amphotéricine B liposomale ou amphotéricine déoxycholate (nn) a été amorcée :  
➔ Poursuivre *ad* résultats de sensibilité
- ➔ Si *C. parapsilosis* et réponse non favorable avec échinocandine : amphotéricine B ou fluconazole.

#### PÉDIATRIE

1. Échinocandines

**OU**

2. Amphotéricine B liposomale  
*ad* résultats de sensibilité

#### NÉONATOLOGIE

1. Amphotéricine B déoxycholate

**OU**

2. Échinocandines  
*ad* résultats de sensibilité

Consulter un infectiologue pédiatrique

### Désescalade

Restreindre le spectre selon l'antifongigramme dès que possible.

Transition à la voie orale (habituellement après 5 à 7 jours si patient stable, souche sensible et hémocultures négatives).  
Envisager fluconazole IV ou PO \*\* (ou voriconazole PO\*\*) \*\* (\*\*excellente biodisponibilité)

Le pGTM est une initiative des cinq centres hospitaliers universitaires du Québec. Consultez le site au [www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca).

COMM 20\_822\_05

## SECTION 7. CONCLUSION

---

Le PGTM propose des algorithmes de prise en charge précoce de la fongémie à levures et de la candidémie confirmée pour les patients pédiatriques, y compris le nouveau-né, souffrant de certaines conditions cliniques ciblées, dans le but de favoriser une utilisation optimale des antifongiques.

- Le fluconazole demeure une option lorsque l'état clinique le permet et lors de la désescalade.
- En pédiatrie, les échinocandines occupent une place importante pour le traitement de ces conditions.
- En néonatalogie, l'amphotéricine B déoxycholate est un choix de première intention.

Le PGTM recommande la consultation d'un infectiologue pédiatrique pour déterminer la durée de la thérapie et lors d'une candidémie confirmée. Le jugement du médecin doit toujours s'appliquer, puisqu'il est possible que des conditions cliniques particulières justifient des choix différents de ceux proposés.

## SECTION 8. AUTEURS ET RÉVISEURS

---

### Rédaction du document PGTM

Hélène Roy, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

### Révision du document PGTM

Dr Philippe Ovetchkine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Marie-Claude Michel, CHU de Québec – Université Laval

### Élaboration des algorithmes

Dre Cybèle Bergeron, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

Audrey-Anne Longpré, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

Marie-Claude Michel, CHU de Québec – Université Laval

Dr Philippe Ovetchkine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Dr Jesse Papenburg, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Élaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Hélène Roy, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Jessika Truong, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Julien Valois-Demers, CHU de Québec – Université Laval

Dre Isabelle Viel-Thériault, CHU de Québec – Université Laval

### Titre du document

Traitement de la fongémie à levures et de la candidémie en pédiatrie: revue des guides de pratique

**Révisé et approuvé par le comité scientifique du PGTM le : 28 janvier 2021**

**Les membres du comité scientifique du PGTM n'ont rapporté aucun conflit d'intérêts lors de la préparation de ce document.**

### Membres du comité scientifique :

Ghislain Bérard, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

Dre Louise Deschênes, CHU de Québec – Université Laval

Dr Paul Farand, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

Dr Daniel Froment, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Dr Philippe Ovetchkine, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

Chantal Guévremont, Centre universitaire de santé McGill (CUSM)

Marie-Claude Michel, CHU de Québec – Université Laval

Élaine Pelletier, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ)

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

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

**Révisé et approuvé par le comité exécutif du PGTM en : Mars 2021**

**Disponible sur le site web du PGTM :**

**[www.pgtm.qc.ca](http://www.pgtm.qc.ca)**

## SECTION 9. BIBLIOGRAPHIE ET RÉFÉRENCES

---

1. Papas GP, Kauffman CA, Andes DR et coll. Clinical Practice Guideline for the management of candidiasis : 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Inf Dis* 2016;62:1-50.
2. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T et coll. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (suppl.7):19-37.
3. Tissot F, Agrawal S, Pagano L et coll. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017; 102 (3): 433-44.
4. Chen SC, Sorrell TC, Chang CC. Consensus guidelines for the treatment of yeast infections in haematology, oncology and intensive care setting. *Intern Med J* 2014; 44: 1315-1332.
5. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R et coll. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (suppl.7):53-67.



**ANNEXE 1. Sites consultés pour la recherche de littérature grise**

The Ohio State University. *Treatment of confirmed candidemia*. site consulté le 11 juillet 2018.

[HTTPS://EVIDENCEBASEDPRACTICE.OSUMC.EDU/DOCUMENTS/GUIDELINES/CANDIDEMIA.PDF](https://evidencebasedpractice.osumc.edu/documents/guidelines/candidemia.pdf)

**ANNEXE 2. Stratégie de recherche dans les bases de données indexées**

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
<a href="#">#20</a>	<a href="#">Add</a>	Select <b>9</b> document(s)	<a href="#">9</a>	15:14:36
<a href="#">#19</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>candidiasis</b> Filters: <b>Systematic Reviews; Publication date from 2015/01/01; Humans</b>	<a href="#">54</a>	15:13:40
<a href="#">#18</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>candidiasis</b> Filters: <b>Practice Guideline; Systematic Reviews; Publication date from 2015/01/01; Humans</b>	<a href="#">54</a>	15:10:10
<a href="#">#17</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>candidiasis</b> Filters: <b>Practice Guideline; Publication date from 2015/01/01; Humans</b>	<a href="#">6</a>	15:10:07
<a href="#">#14</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>candidiasis</b> Filters: <b>Publication date from 2015/01/01; Humans</b>	<a href="#">1767</a>	15:10:05
<a href="#">#16</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>candidiasis</b> Filters: <b>Meta-Analysis; Publication date from 2015/01/01; Humans</b>	<a href="#">17</a>	15:07:20
<a href="#">#13</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>candidiasis</b> Filters: <b>Guideline; Publication date from 2015/01/01; Humans</b>	<a href="#">7</a>	15:07:12
<a href="#">#12</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>candidiasis</b> Filters: <b>Humans</b>	<a href="#">28889</a>	15:05:04
<a href="#">#1</a>	<a href="#">Add</a>	Search <b>candidiasis</b>	<a href="#">34316</a>	15:04:51
<a href="#">#11</a>	<a href="#">Add</a>	Search " <b>Candidiasis, Invasive</b> "[Mesh] Filters: <b>Systematic Reviews; Publication date from 2015/01/01</b>	<a href="#">14</a>	14:57:07
<a href="#">#4</a>	<a href="#">Add</a>	Search " <b>Candidiasis, Invasive</b> "[Mesh] Filters: <b>Publication date from 2015/01/01</b>	<a href="#">401</a>	14:55:04
<a href="#">#9</a>	<a href="#">Add</a>		<a href="#">59</a>	14:54:32

		Search " <b>Candidiasis, Invasive</b> "[Mesh] Filters: <b>Review; Publication date from 2015/01/01</b>		
<a href="#">#10</a>	<a href="#">Add</a>	Select <b>59</b> document(s)	<a href="#">59</a>	14:52:33
<a href="#">#8</a>	<a href="#">Add</a>	Search " <b>Candidiasis, Invasive</b> "[Mesh] Filters: <b>Practice Guideline; Publication date from 2015/01/01</b>	<a href="#">2</a>	14:50:57
<a href="#">#7</a>	<a href="#">Add</a>	Search " <b>Candidiasis, Invasive</b> "[Mesh] Filters: <b>Meta-Analysis; Publication date from 2015/01/01</b>	<a href="#">3</a>	14:50:49
<a href="#">#6</a>	<a href="#">Add</a>	Search " <b>Candidiasis, Invasive</b> "[Mesh] Filters: <b>Guideline; Publication date from 2015/01/01</b>	<a href="#">2</a>	14:49:53
<a href="#">#5</a>	<a href="#">Add</a>	Search " <b>Candidiasis, Invasive</b> "[Mesh] Filters: <b>Clinical Trial; Publication date from 2015/01/01</b>	<a href="#">12</a>	14:48:57
<a href="#">#3</a>	<a href="#">Add</a>	Search " <b>Candidiasis, Invasive</b> "[Mesh]	<a href="#">1247</a>	14:47:19
<a href="#">#0</a>	<a href="#">Add</a>	<b>pubmed</b> clipboard	<a href="#">9</a>	15:14:36

Les guides de pratique ont été identifiés pour les années 2012 à 2017.