

Analyse descriptive de l'utilisation des antifongiques chez les patients pédiatriques dans les CHU du Québec

MC Michel¹, F Varin², É Pelletier^{3,6}, P Ovetchkine³, G Bérard⁴, L Deschênes¹, P Farand⁴, D Froment², C Guévremont⁵, R Rajan⁵, JF Bussièrès^{3,6,7}
¹CHU de Québec - Université Laval, ²Centre hospitalier de l'Université de Montréal, ³CHU Sainte-Justine, ⁴Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CIUSSS de l'Estrie),
⁵Centre universitaire de santé Mc Gill, ¹⁻⁵Programme de gestion des médicaments (PGTM)
⁶Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, ⁷Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Introduction

- Les antifongiques sont des médicaments fréquemment utilisés dans la prophylaxie et le traitement des infections fongiques pédiatriques.
- L'utilisation optimale des antifongiques est un défi compte tenu des profils d'efficacité et d'innocuité.
- Les coûts qui y sont associés représentent une part non négligeable des budgets des CHU du Québec. Il est donc important qu'ils soient utilisés de façon optimale.
- Dans le cadre des travaux du programme de gestion thérapeutique des médicaments (<http://pgtm.qc.ca>), nous nous sommes intéressés aux antifongiques en pédiatrie.

Objectifs

- Déterminer les indications pour lesquelles les antifongiques sélectionnés sont prescrits dans les centres hospitaliers universitaires au Québec.

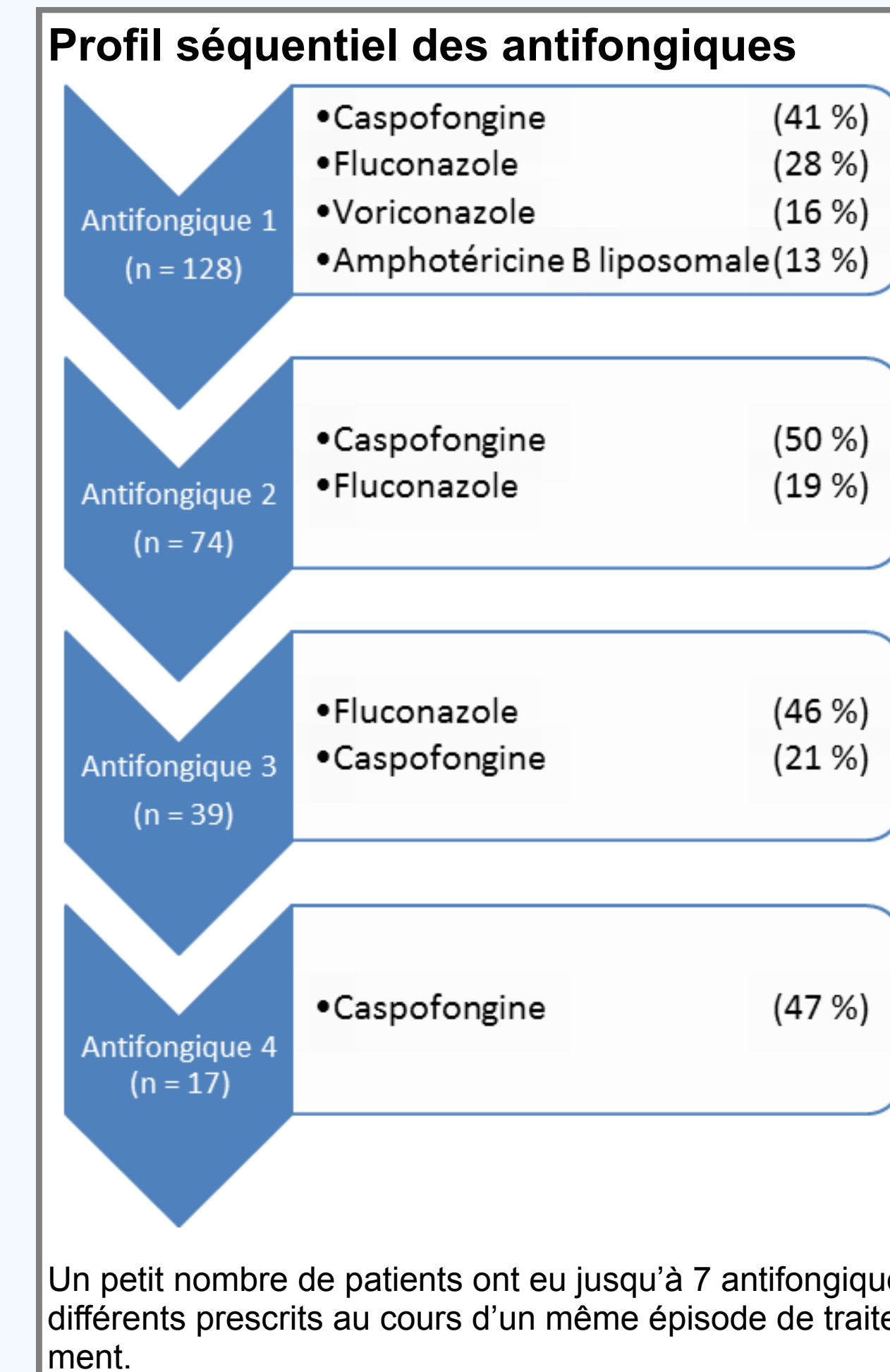
Méthodologie

- Type d'étude:** Analyse descriptive rétrospective.
- Lieu de l'étude:** 4 CHU du Québec
- Critères d'inclusion:**
 - Patients pédiatriques hospitalisés ayant reçu au moins une dose d'antifongique systémique entre le 1^{er} avril 2014 et le 31 mars 2015
 - Antifongiques ciblés: amphotéricine B liposomale, caspofongine, micafungine, posaconazole et voriconazole
 - Antifongiques avec description moins élaborée: fluconazole, itraconazole et amphotéricine B déoxycholate
- Critère d'exclusion:**
 - Antifongique reçu par une autre voie que les voies entérale ou parentérale.
- Variables à l'étude:**
 - Caractéristiques des patients
 - Caractéristiques des épisodes de traitement
- Analyse des données:** Des statistiques descriptives ont été réalisées.

Résultats

Caractéristiques des patients (N total = 128)	N (%)
Age (médiane, écart-type)	8,0 ans [0,08; 17,9]
Sexe masculin	71 (55,5)
Poids (médiane, écart-type)	26,5 kg [1,21; 146]
Allergie aux antifongiques	4 (3,1)
Conditions sous-jacente	
Grefe de cellules souches et GMO	34 (26,6)
LLA	23 (18)
LMA induction	21 (16,4)
Fibrose kystique	15 (11,7)
Autre cancer	15 (11,7)
Grefe organe solide	11 (8,6)
LMA consolidation	10 (7,8)
Pathologie intestinale	10 (7,8)
GVH	4 (3,1)
Lymphome	3 (2,3)
Diabète	3 (2,3)
Néonatalogie	3 (2,3)
Comorbidités au début de l'antifongique	
Neutropénie	51 (39,8)
Atteinte hépatique	30 (23,4)
Instabilité hémodynamique	11 (8,6)
Atteinte rénale*	7 (5,5)
* fonction rénale inconnue pour 4 patients	
Soins intensifs	18 (14,1)
Autres unités de soins	110 (85,9)
Décès (fin de l'étude; lors de l'hospitalisation)	16 (12,5 %); 13 (10 %)

Caractéristiques des épisodes de traitement	N (%)
Intention thérapeutique au début (n=128)	
Prophylaxie	33 (25,8)
Prophylaxie primaire	23 (18)
Prophylaxie secondaire	9 (7,0)
Prophylaxie?	1 (0,8)
Traitement empirique	70 (54,7)
Traitement curatif	25 (19,5)
Intention thérapeutique au début (n=66)	
Aspergillose	15 (22,7)
Candidose	18 (27,3)
Neutropénie fébrile	33 (50,0)
Intention thérapeutique finale (n = 50)	
Aspergillose	11 (8,6)
Candidose	13 (10,2)
Neutropénie fébrile	26 (20,3)
Origine des prélèvements (n=66)*	
Sang	25 (37,9)
Urine	12 (18,2)
Lavage broncho-alvéolaire	10 (15,2)
Expectoration	9 (13,6)
Ponction d'abcès	1 (1,5)
Inconnue	2 (3)
Autres	7 (10,6)
*Correspond à 52% des épisodes de traitement 38% des patients ont eu un prélèvement	
Raison: changement d'antifongique (n=157)*	
Passage IV / PO	29 (18,5)
Réponse jugée insuffisante	28 (17,8)
Effet indésirable/ Intolérance	21 (13,4)
Résultats de laboratoire	19 (12,1)
Ajout en combinaison	8 (5,1)
Interaction médicamenteuse	2 (1,3)
Insuffisance rénale	1 (0,6)
Inconnue	18 (11,5)
Autres	31 (19,7)
*Plusieurs passages possibles pour un même épisode	
Raison: combinaison (n=9)	
Réponse jugée insatisfaisante	4 (44,4)
1 ^{ère} intention de traitement empirique (suspicion d'aspergillose)	2 (22,2)
Autres	3 (33,3)



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

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

* : plusieurs conditions sont possibles pour un même patient; neutropénie fébrile: 3 patients avaient aussi une candidose

Discussion / Conclusion / Limites

- Il existe **une diversité** de plusieurs paramètres évalués dont: caractéristiques des patients, conditions sous-jacentes, comorbidités et sites infectieux.
- Le **traitement empirique** est l'intention thérapeutique principale au début de l'antifongique (55 %).
- La **caspofongine** est l'agent le plus utilisé pour débiter un antifongique et vise un traitement dans 67 % des cas. C'est l'agent le plus utilisé lors de candidose, neutropénie fébrile ou prophylaxie. Le **voriconazole** est l'agent le plus prescrit en présence d'aspergillose.
- En prophylaxie, 61 % des patients ont reçu un antifongique en première intention de la candidose, **sans avoir reçu au préalable** de fluconazole ou d'amphotéricine B liposomale.
- Tous les traitements **curatifs** choisis ont été conformes aux lignes directrices.
- Lors de traitement **empirique**, il n'a pas été possible de retrouver une information basée sur les lignes directrices expliquant le choix de l'antifongique dans 26 % des cas pour la caspofongine et dans 39 % des cas pour l'amphotéricine B liposomale.
- La proportion de patients sans culture pour orienter le choix est élevé, soit 62 %. (ex.: patients d'hématologie pour qui les méthodes diagnostiques présentent souvent un risque et sont réalisées après le début du traitement).
- Les données de cette étude mettent en évidence les **recommandations** suivantes:
 - Élaborer des critères d'utilisation basés sur les lignes directrices
 - Élaborer des algorithmes de prise en charge, en priorisant le traitement de la candidose en insistant sur l'utilisation du fluconazole en première intention.
 - Effectuer une recherche documentaire pour comparer les données de la caspofongine et la micafungine et sélectionner l'échinocandine la plus appropriée à la population pédiatrique.
 - Veiller à ce que les combinaisons d'antifongiques soient justifiées.
 - Veiller à optimiser le passage de la voie parentérale à la voie orale dès que la condition du patient le permet.
 - Améliorer la tenue de dossiers: notes d'évolution, diagnostic, intention visée et choix.
- Limites:**
 - Méthodologie rétrospective - notes incomplètes au dossier
 - Exclusion du fluconazole et de l'amphotéricine B déoxycholate
 - Nombre limité de dossiers