

Les antifongiques pour le traitement des infections fongiques systémiques chez les enfants

UD Allen; Société canadienne de pédiatrie, comité des maladies infectieuses et d'immunisation



Société
canadienne
de pédiatrie

English on page 603
Résumé en page 603

Depuis 15 ans, on constate une importante augmentation du nombre d'antifongiques sur le marché. Les plus récents ont été moins évalués chez les enfants que chez les adultes (1). Le présent aperçu offre un point de vue sur le désoxycholate d'amphotéricine B et sur les nouveaux antifongiques, de même que sur leur rôle dans la thérapie antifongique en pédiatrie.

LES PRODUITS D'AMPHOTÉRICINE B

Les préparations, les doses et les profils de toxicité

Les produits d'amphotéricine B sont offerts par voie parentérale. Les nouvelles formulations d'amphotéricine B à base de lipides, plus récentes et plus coûteuses, sont de plus en plus utilisées en pratique clinique (2-7). Les principales toxicités associées à l'amphotéricine B sont la néphrotoxicité et les événements liés aux perfusions (fièvres, frissons et rigor) (8). Les produits à base de lipide sont moins néphrotoxiques et ont une efficacité comparable à celle de l'amphotéricine B classique (le désoxycholate d'amphotéricine B). La dose de ces agents, les indications et les concentrations dans les liquides organiques figurent au tableau 1.

Utilisation clinique en pédiatrie : L'amphotéricine B est un antifongique à large spectre (tableau 2). Les divers agents (produits d'amphotéricine B) ont une efficacité comparable, même si dans certains milieux cliniques, les produits lipidiques peuvent être avantageux parce qu'on peut utiliser des doses plus fortes par poids corporel unitaire tout en préservant la fonction rénale. Les produits à base de lipides sont généralement recommandés chez les patients réfractaires ou intolérants au désoxycholate d'amphotéricine B (9). Les agents à base de lipides les plus accessibles pour un usage clinique sont le complexe lipidique d'amphotéricine B et l'amphotéricine B liposomique. Un troisième produit à base de lipides, la dispersion colloïdale d'amphotéricine B, s'associe à plus de fièvre et de frissons que l'amphotéricine classique (10).

LES TRIAZOLES

Les préparations, les doses et les profils de toxicité

Le fluconazole : Le fluconazole est un agent oral et parentéral. Il pénètre immédiatement dans les tissus en raison de son caractère peu lipophile et de sa liaison protéique limitée. Il est assimilable à environ 90 %. Ses concentrations urinaires dépassent plusieurs fois (de dix à 20 fois) ses concentrations sanguines (11,12). Dans des cas rares mais graves, il peut s'associer à une hépatotoxicité. Les interactions médicamenteuses sont possibles, car le fluconazole est un inducteur de l'isoenzyme de cytochrome P450.

Utilisation clinique en pédiatrie : On recourt souvent au fluconazole, l'azole le plus utilisé en pédiatrie, pour traiter le *Candida* et les infections cryptococciques. Il est plus actif contre le *Candida albicans* que contre d'autres souches (p. ex., *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* et *Candida tropicalis*). Il n'est pas actif contre les espèces d'*Aspergillus* ou d'autres moisissures. En prophylaxie, le fluconazole est utilisé chez les receveurs de cellules souches hématopoïétiques allogènes (13). Des données émergent sur son rôle prophylactique chez les nouveau-nés très vulnérables à des candidoses envahissantes (14,15).

L'itraconazole : L'itraconazole est administré sous forme orale ou parentérale (16). Les études pharmacocinétiques (17) des solutions orales d'itraconazole démontrent que les enfants de moins de cinq ans tendent à en conserver de plus faibles concentrations plasmatiques que les enfants plus âgés ou les adultes. L'intolérance gastro-intestinale, liée aux propriétés osmotiques porteuses de cyclodextrine, semble être la toxicité qui limite la posologie de la solution orale d'itraconazole (18). Les effets indésirables courants incluent les douleurs abdominales, les vomissements, la diarrhée et les enzymes hépatiques élevés. Puisque l'itraconazole inhibe l'enzyme de cytochrome P450 3A4, les interactions médicamenteuses sont courantes.

TABEAU 1
Les antifongiques pour traiter les infections fongiques systémiques chez les enfants

Agents	Voies d'administration et coûts relatifs*	Dose par jour	Principales indications d'utilisation†	Effets indésirables et mises en garde	Concentrations dans les liquides organiques‡	
					LCR, sérum et commentaires	Autres foyers
Désoxycholate d'amphotéricine B	IV : \$ (pour 1 mg/kg/jour)	0,25 mg/kg à 0,5 mg/kg pour commencer, accroître entre 0,5 mg/kg à 1,5 mg/kg§ Dose contre l'aspergillose : 1,5 mg/kg	Infections fongiques envahissantes causées par des organismes susceptibles, tel qu'il est démontré au tableau 2 Traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients fébriles atteints de neutropénie	Toxicité lié à la perfusion Néphrotoxicité, y compris l'hypokaliémie Des erreurs médicamenteuses se sont produites en raison d'une confusion entre les produits à base lipidique et l'amphotéricine B classique. La dose d'amphotéricine B classique ne doit pas dépasser 1,5 mg/kg/jour	3 %	Sérum du nouveau-né/ sérum de la mère = 50 % Humeur aqueuse/ sérum = 25 %
Amphotéricine B liposomique (AmBisome)	IV : \$\$\$ (pour 3 mg/kg/jour)	3 mg/kg à 5 mg/kg Dose contre l'aspergillose : 5 mg/kg à 10 mg/kg d'AmBisome; probablement jusqu'à 10 mg/kg	Infections fongiques envahissantes, absence de réponse ou intolérance à l'amphotéricine B classique	Moins de réactions liées aux perfusions et à la néphrotoxicité que le désoxycholate d'amphotéricine B	Des taux plus élevés peuvent probablement être obtenus dans les tissus cérébraux en raison du potentiel de doses plus élevées par kg	Concentration dans le système réticulo-endothélial
Complexe lipidique d'amphotéricine B (Abelcet)	IV : \$\$\$\$ (pour 5 mg/kg/jour)	5 mg/kg Dose contre l'aspergillose : 5 mg/kg à 10 mg/kg; d'Abelcet probablement jusqu'à 7,5 mg/kg	Infections fongiques envahissantes, absence de réponse ou intolérance à l'amphotéricine B classique	Moins de néphrotoxicité que le désoxycholate d'amphotéricine B	Des taux plus élevés peuvent probablement être obtenus dans les tissus cérébraux en raison du potentiel de doses plus élevées par kg	Concentration dans le système réticulo-endothélial
Fluconazole	PO; IV PO : \$ (pour 5 mg/kg/jour) IV : \$ (pour 5 mg/kg/jour)	PO : 6 mg/kg une fois, puis 3 mg/kg/jour en cas de candidose œsophagienne ou oropharyngée; de 6 mg/kg/jour à 12 mg/kg/jour en cas d'infections fongiques envahissantes; 6 mg/kg/jour en cas de thérapie suppressive chez les enfants infectés par le VIH ayant une méningite cryptococcique IV : 3 mg/kg à 6 mg/kg, monodose; jusqu'à 12 mg/kg par jour en cas de graves infections	Infections à <i>Candida</i> (p. ex., abcès intra-abdominal, péritonite, infection de l'espace pleural, septicémie à <i>Candida</i> , candidose œsophagienne, candidose oropharyngée, infections urinaires à <i>Candida</i> , endophtalmite) Infections cryptococciques Prophylaxie antifongique chez les RCSH et chez les nouveau-nés	Possibilité de rares cas de grave hépatotoxicité Interactions médicamenteuses avec l'isoenzyme de cytochrome P450	50 % à 94 %	Sérum du nouveau-né/ sérum de la mère = 85 %
Itraconazole	PO; IV PO : \$ (pour 5 mg/kg/jour) IV : (non commercialisé)	IV, PO : de 5 mg/kg/jour à 10 mg/kg/jour répartis en 2 doses	Aspergillose envahissante et non envahissante, candidose œsophagienne ou oropharyngée Blastomycose Histoplasmosse pulmonaire chronique Prophylaxie antifongique chez les RCSH et les greffés du poumon	Enzymes hépatiques élevées Intolérance gastro-intestinale : douleur abdominale, vomissement, diarrhée Interactions médicamenteuses avec l'isoenzyme de cytochrome P450	Moins de 10 %	Taux tissulaires et taux de sécrétions bronchiques supérieurs au plasma Taux oculaires faibles

TABLEAU 1 – CONTINUED
Les antifongiques pour traiter les infections fongiques systémiques chez les enfants

Agents	Voies d'administration et coûts relatifs*	Dose par jour	Principales indications d'utilisation†	Effets indésirables et mises en garde	Concentrations dans les liquides organiques‡	
					LCR, sérum et commentaires	Autres foyers
Voriconazole	PO; IV PO : \$\$ (pour 100 mg PO bid) IV : \$\$\$ (pour 8 mg/kg/jour)	PO : 8 mg/kg toutes les 12 heures pendant une journée, puis 7 mg/kg toutes les 12 heures IV : 6 mg/kg à 8 mg/kg aux 12 h pendant une journée, puis 7 mg/kg toutes les 12 h	Aspergillose envahissante Candidose œsophagienne Infections réfractaires causées par les espèces de <i>Scedosporium</i> , d' <i>Angiospermum</i> et de <i>Fusarium</i>	Principaux effets secondaires : anomalies de la fonction hépatique, éruption cutanée, troubles de la vue, interactions médicamenteuses avec l'isoenzyme CYP450s	42 % à 67 %	Excellente pénétration tissulaire; les taux dépassent plusieurs fois les taux de plasma
Posaconazole	PO : \$\$\$\$	200 mg 4 fois par jour (chez ≥13 ans)	Aspergillose, fusariose et zygomycose chez les patients intolérants ou réfractaires à d'autres agents	Symptômes gastro-intestinaux, céphalées, enzymes hépatiques élevées, interactions médicamenteuses avec le cytochrome P450 3A4	Faible pénétration dans le LCR, mais activité démontrée contre les infections du SNC	Excellente pénétration tissulaire
Ravuconazole	PO; IV Coût à déterminer	Non établi	En cours d'évaluation	Données limitées	Faibles taux dans le LCR chez les modèles animaux; taux dans les tissus cérébraux plus élevés que dans le LCR	Concentration plus élevée dans le foie, suivie des poumons, puis des reins et du cerveau
Caspofongine	IV : \$\$\$ (pour 50 mg/m ² /jour)	Charge de 70 mg/m ² , puis 50 mg/m ² une fois par jour	Infections à <i>Candida</i> (p. ex., abcès intra-abdominal, péritonite, infection de l'espace pleural, septicémie à <i>Candida</i> , candidose œsophagienne) Aspergillose envahissante chez les patients réfractaires ou intolérants à d'autres thérapies Thérapie empirique chez les patients fébriles atteints de neutropénie	Anomalies de la fonction hépatique, fièvre, céphalées, éruption, symptômes gastro-intestinaux, anémie	Faibles taux dans le LCR	Dans des modèles murins, les taux sériques sont plus élevés que ceux du foie et des reins; plus faible dans le cœur et le cerveau; similaires dans les poumons et la rate
Micafongine	IV : \$\$\$\$	4 mg/kg à 12 mg/kg une fois par jour (doses plus élevées pour les enfants de moins de 8 ans)	Similaire à la prophylaxie à la caspofongine contre les infections à <i>Candida</i> chez les RCSI	Anomalies de la fonction hépatique, nausées, vomissements	Faible à indétectable	Faible taux dans l'humour aqueuse
Anidulafongine	IV : Coût à déterminer	0,75 mg/kg à 1,5 mg/kg	En cours d'évaluation contre la candidose œsophagienne	Phlébite ou thrombophlébite, fièvre, céphalées, nausées, vomissements, éruption	Taux non thérapeutiques dans le LCR	–
Flucytosine	PO (n'est plus commercialisé au Canada)	50 mg/kg à 150 mg/kg en 4 doses	Thérapie d'association avec l'amphotéricine B contre les infections à <i>Candida</i> et cryptococciques	Intolérance gastro-intestinale et suppression de l'activité de la moelle osseuse	60 % à 100 %	Pénètre bien dans l'humour aqueuse, les articulations, les sécrétions bronchiques, le liquide péritonéal, le cerveau, la bile, les os

*Ces coûts ne sont qu'à titre indicatif pour démontrer les coûts relatifs et se fondent sur le traitement d'un enfant de 20 kg pendant cinq jours au Hospital for Sick Children de Toronto, en Ontario (modifié du 2009/2010 Drug Handbook and Formulary, The Hospital for Sick Children, Toronto). Les coûts peuvent varier selon les provinces. Les doses peuvent également varier selon la nature de la maladie. Les coûts ne reflètent que les coûts des médicaments; †Cette liste n'est pas exhaustive; elle contient les indications homologues et les principaux scénarios dans lesquels il est déterminé que les médicaments constituent une thérapie acceptable; ‡On ne possède pas assez de données sur les taux tissulaires de plusieurs antifongiques. Les données disponibles sont résumées selon des présentations différentes compte tenu de leur mode de production; §Une étude de surveillance prospective laisse supposer peu de bienfaits, sinon aucuns, lorsqu'une posologie titrée est utilisée (39). \$ <200 \$; \$\$ 200 \$ à 500 \$; \$\$\$ 500 \$ à 750 \$; \$\$\$\$ 750 \$ à 1 200 \$. bid deux fois par jour; SNC système nerveux central; LCR liquide céphalo-rachidien; RCSI receveurs de cellules souches hématopoïétiques; IV voie intraveineuse; PO voie orale

TABEAU 2
Le spectre d'activité des antifongiques systémiques les plus utilisés

Quelques espèces fongiques	Antifongiques*				
	Produits d'amphotéricine B	Fluconazole	Voriconazole	Posaconazole	Échinocandines
<i>Aspergillus fumigatus</i>	++	-	+++	+++	++
<i>Aspergillus terreus</i>	-	-	+++	+++	++
<i>Aspergillus flavus</i>	++	-	+++	+++	++
<i>Candida albicans</i>	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Candida glabrata</i>	++	+/-	+	+	+++
<i>Candida lusitanae</i>	+/-	+	++	++	++
<i>Candida tropicalis</i>	+++	+++	+++	+++	+++
<i>Candida krusei</i>	++	-	++	++	+++
<i>Candida parapsilosis</i>	+++	+++	+++	+++	++
<i>Candida guilliermondii</i>	++	+++	+++	+++	++
Cryptococcus neoformans	+++	+++	+++	+++	-
Espèces de <i>Fusarium</i>	++	-	++	++	-
	(s'applique aux produits lipidiques)				
<i>Scedosporium apiospermum</i>	+/-	-	+++	+++	+/-
<i>Scedosporium prolificans</i>	+/-	-	+/-	+/-	-
Zygomycètes (p. ex., <i>Absidia</i> , <i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i>)	+++	-	-	+++	-
	(s'applique aux produits lipidiques)				
Moisissures dématiacées†	+	+/-	+++	+++	+
Champignons dimorphiques‡	+++	+	++	++	-
		+++ <i>Coccidioides</i> +/- <i>Sporothrix</i>	- <i>Sporothrix</i>	+ <i>Sporothrix</i>	

Les spectres d'activité précédents se fondent sur l'activité in vitro, qui ne permet pas toujours de prédire les issues en pratique clinique. *Flucytosine : N'utiliser qu'en polythérapie contre le *Candida*, le *Cryptococcus neoformans* et certaines moisissures dématiacées; †Moisissures dématiacées : *Alternaria*, *Bipolaris*, *Curvularia*, *Exophiala*; ‡Champignons dimorphiques : *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* ou *posadasii*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*. L'itraconazole est le traitement de première ligne des champignons dimorphiques. Adapté et traduit de la référence 40

Utilisation clinique en pédiatrie : L'itraconazole peut être avantageux en prophylaxie dans les situations où il est souhaitable de prévenir les infections à *Candida* et à *Aspergillus* (p. ex., receveurs de cellules souches hématopoïétiques) (19). On l'utilise souvent en prophylaxie chez les greffés du poumon colonisés par l'*Aspergillus* (20). Ce médicament est également utilisé de manière sélective en cas de graves infections à *Aspergillus* ou de thérapie de sevrage progressif.

Le voriconazole : Le voriconazole est offert en formulation orale ou parentérale. Il faut éviter la formulation intraveineuse chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée ou grave en raison du potentiel d'effets toxiques de l'accumulation du véhicule solvant. Les taux plasmatiques de voriconazole sont très variables selon les individus. Les enfants éliminent mieux le voriconazole que les adultes (21). On n'a pas encore déterminé la dose pédiatrique équivalant en exposition médicamenteuse à la dose d'entretien habituelle pour les adultes de 4 mg/kg, deux fois par jour (bid). D'après les recommandations actuelles, pour traiter l'aspergillose envahissante, il faudrait administrer une dose pédiatrique de voriconazole de 8 mg/kg bid pendant une journée, puis l'abaisser à 7 mg/kg bid (22).

Les effets indésirables incluent les éruptions cutanées, des anomalies visuelles (photophobie et vision brouillée), des réactions de photosensibilité et des taux élevés de

transaminase hépatique ou de bilirubine sérique (23). En général, tous sont réversibles.

Utilisation clinique en pédiatrie : Le principal rôle du voriconazole consiste à traiter l'aspergillose envahissante, car ce médicament a émergé comme traitement de choix de l'aspergillose pulmonaire envahissante chez les enfants plus âgés et les adultes (24,25). Ce produit peut également être utilisé pour traiter les infections systémiques à *Candida*, mais en pratique clinique, il faut d'abord envisager d'utiliser le fluconazole.

Le posaconazole : Cet agent est offert sous forme orale. C'est un triazole de deuxième génération dont la structure est similaire à celle de l'itraconazole (6,26). Ce produit à large spectre est actif contre les espèces de *Candida*, les espèces d'*Aspergillus* et les zygomycètes, entre autres organismes fongiques (tableau 2).

Utilisation clinique en pédiatrie : L'expérience est limitée en pédiatrie (26). En pratique clinique, ce produit est utilisé comme thérapie de rattrapage dans les situations où les antifongiques de première ligne ont échoué ou sont contre-indiqués en raison de la toxicité. Parmi les infections traitées, soulignons l'aspergillose envahissante et l'infection à zygomycètes. On l'utilise aussi en prophylaxie chez les receveurs de cellules souches hématopoïétiques et certains patients à haut risque atteints d'un cancer.

Le ravuconazole: Le ravuconazole est offert en formulations orale et intraveineuse. Sa structure est similaire à celles du fluconazole et du voriconazole, et sa demi-vie est d'environ 100 heures (6,27), ce qui en ferait le produit idéal comme thérapie de sevrage et traitement ambulatoire (28). Il est actif contre les espèces de *Candida*, les espèces d'*Aspergillus*, le *Cryptococcus neoformans*, l'*Histoplasma capsulatum* et le *Coccidioides immitis* (tableau 2). Son profil d'innocuité semble similaire à celui du fluconazole.

Utilisation clinique en pédiatrie : On manque d'expérience quant à son utilisation en pédiatrie.

L'isavuconazole : L'isavuconazole est un nouveau triazole aux formulations orale et intraveineuse. Il est en cours d'essais cliniques de phase III chez les adultes (29). C'est un agent à large spectre à l'activité *in vitro* contre la plupart des levures et des moisissures, y compris les souches de *Candida* résistantes au fluconazole, les espèces d'*Aspergillus* et, jusqu'à un certain degré, les zygomycètes (30).

Utilisation clinique en pédiatrie : On manque d'expérience quant à son utilisation en pédiatrie.

LES ÉCHINOCANDINES

Le mécanisme d'action

Ces agents sont des inhibiteurs de la synthèse du glucan qui freinent spécifiquement la synthèse du bêta (1-3)-D-glucan, compromettant ainsi l'intégrité de la paroi des cellules fongiques. La synthèse du bêta (1-3)-D-glucan ne se produit pas dans les cellules humaines.

Les préparations, les doses et les profils de toxicité

Toutes les échinocandines sont offertes seulement sous forme parentérale. Jusqu'à présent, les toxicités graves causées par ces médicaments sont rares.

La caspofongine : La dose fondée sur la surface corporelle semble convenir mieux que la dose fondée sur le poids corporel; à 50 mg/m²/jour, la zone située sous la courbe après de multiples doses est similaire à celle des adultes qui en reçoivent 50 mg/jour. La zone située sous la courbe et les concentrations plasmatiques minimales étaient uniformes chez les enfants et les adolescents de deux à 17 ans. Cependant, les enfants plus jeunes ont tendance à présenter une meilleure clairance (et donc une demi-vie plus courte) de la caspofongine que les enfants plus âgés et les adultes (27).

Utilisation clinique en pédiatrie : La caspofongine est l'échinocandine la plus utilisée en pratique clinique (31-33). Elle est efficace pour traiter les candidoses envahissantes et l'aspergillose. Elle a émergé comme agent efficace dans le traitement de l'aspergillose pulmonaire envahissante (25). Dans certains centres, elle est largement utilisée comme traitement empirique des patients neutropéniques fébriles dont la fonction rénale est atteinte (33).

La micafongine : On observe une pharmacocinétique linéaire dans la marge posologique de 0,5 mg/kg/jour à 4,0 mg/kg/jour (34). Chez les enfants de deux à huit ans, la clairance est supérieure à celle des patients plus âgés. Chez les prématurés de plus de 1 000 g, des doses uniques

de micafongine pouvant atteindre 3,0 mg/kg étaient bien tolérées avec l'élimination de la demi-vie (8 h), la clairance du plasma total chez ces nourrissons n'étant pas similaire à celle déclarée chez les enfants plus âgés et les adultes. La demi-vie était de 5,5 heures chez les nouveau-nés prématurés de 500 g à 1 000 g (35).

Utilisation clinique en pédiatrie : La micafongine a été évaluée dans le cadre de plusieurs études pédiatriques. Les indications pour l'usage de la caspofongine s'appliquent (36). C'est un agent efficace pour la prophylaxie fongique chez les receveurs de cellules souches hématopoïétiques (37).

L'anidulafongine : On possède peu de données sur cet agent intraveineux en pédiatrie. Il a la demi-vie la plus longue de toutes les échinocandines (environ 18 heures) et est administré une fois par jour. Les concentrations tissulaires les plus élevées se situent dans le poumon et le foie, suivies de la rate et des reins (38).

Utilisation clinique en pédiatrie : On manque d'expérience quant à son utilisation en pédiatrie.

LES ANTIMÉTABOLITES – LE FLUCYTOSINE

Les préparations, les doses et les profils de toxicité

Le flucytosine est offert sous forme d'agent oral. L'intolérance gastro-intestinale et la suppression de la moelle osseuse sont courantes. On peut observer des éruptions, une hépatotoxicité, des céphalées, une confusion, des hallucinations, une sédation ou une euphorie. Si on l'associe à l'amphotéricine B, l'atteinte rénale imputable à l'amphotéricine B peut accroître les taux de flucytosine dans l'organisme, et par conséquent, en potentialiser la toxicité.

Utilisation clinique en pédiatrie : On possède une vaste expérience clinique du flucytosine en pédiatrie, mais les données d'essais cliniques sont limitées (22,27). On l'utilise invariablement en association avec l'amphotéricine B dans le traitement du *Candida* ou des infections cryptococciques, notamment si elles touchent le système nerveux central.

LES ASSOCIATIONS D'ANTIFONGIQUES

Aucunes données probantes convaincantes n'indiquent que les associations d'antifongiques offrent des avantages par rapport à la monothérapie, à l'exception du traitement de la méningite cryptococcique. Cependant, de nombreux experts conseillent les thérapies d'association contre certaines maladies, y compris les infections fongiques du système nerveux central, les maladies qui ne répondent pas complètement au premier traitement, notamment lorsque la dose optimale est compromise en raison de la toxicité, la thérapie empirique d'une maladie grave présumée être causée par des organismes connus pour avoir des profils de susceptibilité fongiques distincts (c'est-à-dire un médicament différent est nécessaire contre chaque pathogène probable) et le traitement initial de certaines aspergilloses pulmonaires envahissantes, notamment contre des maladies à proximité étroite avec de grands vaisseaux sanguins médiastinaux.

RÉFÉRENCES

1. Antachopoulos C, Walsh TJ. New agents for invasive mycoses in children. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:78-87.
2. Walsh TJ, Whitcomb P, Piscitelli S et coll. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1944-8.
3. Walsh TJ, Seibel NL, Arndt C et coll. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:702-8.
4. Wiley JM, Seibel NL, Walsh TJ. Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:167-74.
5. Herbrecht R, Auvrignon A, Andres E et coll. Efficacy of amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections in immunosuppressed paediatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:77-82.
6. Groll AH, Gea-Banacloche JC, Glasmacher A et coll. Clinical pharmacology of antifungal compounds. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:159-91.
7. Scarcella A, Pasquariello MB, Giugliano B, Vendemmia M, de Lucia A. Liposomal amphotericin B treatment for neonatal fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:146-8.
8. Koren G, Lau A, Kenyon CF, Kroppert D, Klein J. Clinical course and pharmacokinetics following a massive overdose of amphotericin B in a neonate. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990;28:371-8.
9. American Academy of Pediatrics. Antifungal drugs for systemic fungal infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, éd. *Red Book 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27^e éd. Elk Grove Village, IL:American Academy of Pediatrics, 2006:775.
10. Bowden R, Chandrasekar P, White MH et coll. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002;35:359-66.
11. Brammer KW, Coates PE. Pharmacokinetics of fluconazole in pediatric patients. *E J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:325-9.
12. Debryne D. Clinical pharmacokinetics of fluconazole in superficial and systemic mycoses. *Clin Pharmacokinet* 1997;33:52-77.
13. Marr KA, Seidel K, Slavin MA et coll. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant patients: Long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96:2055-61.
14. McGuire W, Clerihew L, Austin N. Prophylactic intravenous antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD003850.
15. Manzoni P, Stolfi L, Pugni L et coll. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Eng J Med* 2007;356:2483-95.
16. Prentice AG, Glasmacher A. Making sense of itraconazole pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:i17-i22.
17. de Repentigny L, Ratelle J, Leclerc JM et coll. Repeated-dose pharmacokinetics of an oral solution of itraconazole in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:404-8.
18. Groll AH, Wood L, Roden M et coll. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of cyclodextrin itraconazole in pediatric patients with oropharyngeal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2554-63.
19. Foot AB, Veys PA, Gibson BE. Itraconazole oral solution as antifungal prophylaxis in children undergoing stem cell transplantation or intensive chemotherapy for haematological disorders. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1089-93.
20. Minari A, Husni R, Avery RK et coll. The incidence of invasive aspergillosis among solid organ transplant recipients and implications for prophylaxis in lung transplants. *Transpl Infect Dis* 2002;4:195-200.
21. Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HB. Voriconazole. *Clin Ther* 2003;25:1321-81.
22. American Academy of Pediatrics. Recommended doses of parenteral and oral antifungal drugs. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, éd. *Red Book 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27^e éd. Elk Grove Village, IL:American Academy of Pediatrics, 2006:779.
23. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T et coll. Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:240-8.
24. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et coll. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Eng J Med* 2004;347:408-15.
25. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et coll. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
26. Nagappan V, Deresinski S. Reviews of anti-infective agents: Posaconazole: A broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2007;45:1610-7.
27. Steinbach WJ. Antifungal agents in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:895-915.
28. Pannaraj PS, Walsh TJ, Baker CJ. Advances in antifungal therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:921-2.
29. Isavuconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: A phase III, double blind, randomized study to evaluate safety and efficacy of isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive fungal disease caused by *Aspergillus* species and other filamentous fungi. <<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00412893>> (consulté le 14 septembre 2010).
30. Guinea J, Pelaez T, Recio S, Torres-Narbona M, Bouza E. In-vitro antifungal activities of isavuconazole (BAL4815), voriconazole and fluconazole against 1007 isolates of Zygomycete, *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium* and *Scedosporium* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:1396-400.
31. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003;36:1445-57.
32. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et coll. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Eng J Med* 2002;347:2020-9.
33. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR et coll. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Eng J Med* 2004;351:1391-402.
34. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A et coll. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3317-24.
35. Heresi GP, Gerstmann DR, Reed MD et coll. The pharmacokinetics and safety of micafungin, a novel echinocandin, in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1110-5.
36. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: A new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006;42:1171-8.
37. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE et coll. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004;39:1407-16.
38. Vazquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: A novel echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006;43:215-22.
39. Grasela TH Jr, Goodwin SD, Walawander MK, Cramer RL, Fuhs DW, Moriarty VP. Prospective surveillance of intravenous amphotericin B use patterns. *Pharmacotherapy* 1990;10:342-8.
40. David N, Gilbert MD. *Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2009, 39^e éd. Sperryville: Antimicrobial Therapy, 2009.

COMITÉ DES MALADIES INFECTIEUSES ET D'IMMUNISATION

Membres : Docteurs Robert Bortolussi (président), IWK Health Centre, Halifax (Nouvelle-Écosse); Jane Finlay, Richmond (Colombie-Britannique); Jane C McDonald, L'Hôpital de Montréal pour enfants, Montréal (Québec); Heather Onyett, université Queen's, Kingston (Ontario); Joan L Robinson, Edmonton (Alberta); Élisabeth Rousseau-Harsany (représentante du conseil), CHU Sainte-Justine, Montréal (Québec)

Représentants : Docteurs Upton D Allen, The Hospital for Sick Children, Toronto (Ontario) (Groupe canadien de recherche sur le sida chez les enfants); Charles PS Hui, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa (Ontario) (représentant de la SCP auprès de Santé Canada, comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages); Nicole Le Saux, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa (Ontario) (Programme canadien de surveillance active de l'immunisation); Larry Pickering, Elk Grove (Illinois) États-Unis (American Academy of Pediatrics); Marina I Salvadori, Children's Hospital of Western Ontario, London (Ontario) (représentante de la SCP auprès de Santé Canada, comité consultatif national de l'immunisation)

Conseillers : Docteurs James Kellner, Calgary (Alberta); Noni E MacDonald, IWK Health Centre, Halifax (Nouvelle-Écosse); Dorothy L Moore, L'Hôpital de Montréal pour enfants, Montréal (Québec)

Auteur principal : Docteur Upton D Allen, Toronto (Ontario)

Les recommandations contenues dans le présent document ne sont pas indicatrices d'un seul mode de traitement ou d'intervention. Des variations peuvent convenir, compte tenu de la situation. Tous les documents de principes et les articles de la Société canadienne de pédiatrie sont régulièrement évalués, révisés ou supprimés, au besoin. Consultez la zone « Documents de principes » du site Web de la SCP (www.cps.ca/Francais/publications/Enonces.htm) pour en obtenir la version la plus à jour. Le présent article est également publié dans le numéro de l'automne 2010 du *Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie médicale*.