

Consensus concernant la prévention des infections par le virus respiratoire syncytial (VRS) avec l'anticorps humanisé monoclonal palivizumab (Synagis®)

mise à jour 2004

C. Aebi^{a)}, C. Barazzone^{b)}, J. Günthardt^{c)}, J. Hammer^{b)}, C. Kind^{a),d)}, D. Nadal^{a)}, J.-P. Pfammatter^{c)}, R.E. Pfister^{d)}

Groupe interdisciplinaire composé de membres

- a) du Groupe d'infectiologie pédiatrique suisse (PIGS)
- b) du Groupe de travail suisse de pneumologie pédiatrique (SAPP)
- c) de la Société suisse de cardiologie pédiatrique
- d) de la Société suisse de néonatalogie (SSN)

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux de Fonds

Nouveautés de cette mise à jour

Par rapport aux recommandations formulées en 1999¹⁾ et 2002²⁾ cette nouvelle révision contient deux nouveautés. Le groupe de travail recommande l'administration de palivizumab au début de la saison à VRS aux enfants de < 12 mois d'âge chronologique avec:

- **dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) sévère.** Lors de DBP de gravité moyenne, le Palivizumab peut être envisagé. Lors de DBP légère, le palivizumab n'est pas recommandé (*définitions: tableau 2*).
- **malformation cardiaque non corrigée, hémodynamiquement significative et facteurs de risque associés (malformation cyano-gène, hypertension pulmonaire sévère, insuffisance cardiaque manifeste)** L'application de routine aux enfants avec une malformation cardiaque hémodynamiquement significative n'est pas conseillée. *CAVE: Au moment de la publication de ces recommandations, palivizumab n'est pas encore admis par les assurances maladie pour enfants avec une malformation cardiaque congénitale (voir l'imitation dans la liste de spécialités (LS) www.bag.admin.ch/kv/gesetze/sl/d/). Le financement doit être réglé individuellement.*

Le palivizumab n'est toujours pas recommandé pour les enfants sans aucun des facteurs de risque mentionnés.

Introduction

Des recommandations pour l'administration de palivizumab basées sur un consensus ont

été formulées en Suisse pour la première fois en 1999¹⁾. Une première révision a eu lieu en 2002²⁾. L'indication élargie aux enfants avec une malformation cardiaque hémodynamiquement significative, acceptée par Swissmedic, demande une nouvelle révision. Les décisions se basent sur une étude randomisée, placebo-contrôlée effectuée en Amérique du Nord et en Europe concernant l'application de palivizumab chez des enfants avec une malformation cardiaque hémodynamiquement significative³⁾, ainsi que sur une étude actuelle analysant l'incidence des hospitalisations d'enfants souffrant d'une malformation cardiaque hémodynamiquement significative, dues aux VRS en Suisse⁴⁾.

Infections à VRS et palivizumab

La bronchiolite à VRS est la maladie des voies respiratoires inférieures la plus fréquente du nourrisson et amène à un taux de 1-2% d'hospitalisations chez les nourrissons de l'année suite à une insuffisance respiratoire ou à une ingestion insuffisante de liquides. Les facteurs de risque connus pour une hospitalisation sur infection au VRS sont le jeune âge, la prématurité, la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) et les malformations cardiaques. Le VRS est responsable chaque année d'épidémies hivernales. En Suisse s'alternent des épidémies sévères commençant au début de la saison avec celles plus clémentes, débutant plus tard⁵⁾.

En dehors des mesures générales de prévention d'exposition, la seule mesure préventive possible pour les patients à risque est

l'immunisation passive avec le palivizumab (Synagis®), un anticorps neutralisant monoclonal anti-VRS. Le palivizumab est administré pendant la saison du VRS par voie intramusculaire, à intervalles mensuels, à une dose de 15 mg/kg de poids corporel. Une étude randomisée, placebo-contrôlée (étude IMPACT) a démontré que, chez d'anciens prématurés ≤ 35SG, le palivizumab réduit de façon significative le taux d'hospitalisation de 10,6% à 4,8% (réduction relative de 55%)⁶⁾. Dans un sous-groupe avec DBP, le taux d'hospitalisation n'a été réduit que de façon non significative de 12,8% à 7,9% (réduction relative de 39%). La mortalité n'a pas été influencée. Dans des études non contrôlées avec des critères d'inclusion inhomogènes, les taux d'hospitalisation se situent entre 1,6% et 9.0%⁷⁾⁻¹⁴⁾.

Le palivizumab est sûr et bien toléré. Une étude, basée sur les signalements d'effets non désirés graves chez les enfants en dessous de 2 ans faits à la Food and Drug Administration aux USA, associe le palivizumab avec 28% des signalements¹⁵⁾. Un lien de cause à effet n'a pourtant pas pu être établi¹⁶⁾. En s'appuyant sur les critères d'inclusion de l'étude IMPACT, aux USA le palivizumab est conseillé (1) jusqu'à l'âge de 12 mois pour les prématurés ≤ 28 SG, (2) jusqu'à l'âge de 6 mois pour les prématurés 29-35 SG, pour les 33-35 SG seulement s'il existe des facteurs de risque supplémentaires, (3) jusqu'à l'âge de 24 mois pour les enfants avec une DBP traitée¹⁷⁾. Les recommandations nationales d'autres pays varient considérablement, tout en étant en général plus restrictives.

En Suisse, le groupe de travail interdisciplinaire constitué en 1999 a conclu, après une étude approfondie des données disponibles et une analyse de coût/efficacité que l'administration de routine de palivizumab n'était, d'après les critères IMPACT, pas justifiée¹⁾. Déterminant pour cette appréciation ont été l'efficacité modeste, l'absence d'impact sur la mortalité ainsi que les coûts élevés de 60'000.- à 100'000.- frs pour éviter une seule hospitalisation due au VRS. Malgré cela, l'Office Fédéral des Assurances Sociales (OFAS) a décidé en 2000, en se basant sur les critères d'inclusion de l'étude IMPACT⁶⁾, la prise en charge limitée du palivizumab par les assurances maladie (1) pour les anciens prématurés âgés ≤ 6 mois au début de la saison à VRS et (2) pour les enfants traités pour une DBP âgés ≤ 12 mois au dé-

Taux d'hospitalisation	Âge (en mois)			
	< 6	< 12	12-24	> 24
Enfants avec malformation cardiaque ¹⁾	2.5 (0.8-5.6)	2.0 (0.9-3.8)	0.5 (0.1-1.8)	1.3 (0.6-2.3)
Enfants sans malformation cardiaque ¹⁾	1.8 (1.6-2.0)	1.2 (1.1-1.3)	0.2 (0.16-0.23)	0.7 (0.6-0.8)
Risque relatif	1.4 (0.6-3.1)	1.6 (0.8-3.2)	2.7 (0.7-9.7)	1.8 (1.0-3.3)

Tableau 1: Risque d'hospitalisation due au VRS pour enfants avec ou sans malformation cardiaque congénitale hémodynamiquement significative dans le Canton de Berne, 1997 à 2003⁴⁾

1) pour 100 années patient; intervalle de confiance 95% entre parenthèses

but de la saison du VRS. En 2002, le groupe de travail interdisciplinaire a mis à jour les recommandations pour la Suisse²⁾. La seule indication reconnue pour l'administration de palivizumab était le nourrisson qui au début de la saison du VRS a < 12 mois et souffre d'une DBP nécessitant de l'oxygène à domicile ou qui souffre d'une DBP du degré modéré ou sévère¹⁸⁾.

Palivizumab pour enfants avec malformation cardiaque

Selon l'étude randomisée, placebo-contrôlée mentionnée plus haut³⁾, l'administration de palivizumab à des enfants de < 24 mois avec malformation cardiaque a réduit le risque d'hospitalisation due au VRS de 9.7% à 5.3% (réduction relative 45%, intervalle de confiance 95% 23-67%). L'analyse de sous-groupes limite la réduction *significative* aux enfants de < 6 mois (12.2% vs 6.0%) et aux enfants avec une malformation non cyanogène (11,8% vs 5.0%). Une réduction de la létalité n'a pas pu être démontrée. Sur la base de ces résultats, aux USA, la liste des indications du palivizumab a été élargie aux enfants de < 2 ans avec une malformation car-

diacque hémodynamiquement significative¹⁷⁾. Une étude basée sur la population dans le Canton de Berne⁴⁾, analysant les données sur les hospitalisations de 1997 à 2003, conclut que, pour les enfants avec une malformation cardiaque selon la définition mentionnée plus haut³⁾, le risque absolu d'une hospitalisation due au VRS est quatre fois plus bas qu'aux USA¹⁹⁾. Les taux d'hospitalisation selon l'âge sont résumés dans le *tableau 1*. Les risques absolus d'hospitalisation due au VRS ainsi établis se trouvent, en comparaison internationale, dans la zone de la population générale sans facteurs à risque. Pour le groupe d'âge des nourrissons < 6 mois, pour lequel a été démontrée une diminution significative du risque par le palivizumab³⁾, le risque relatif d'hospitalisation pour les enfants avec une malformation cardiaque congénitale ne se situe qu'à 1.4 (intervalle de confiance de 95% 0.6-3.1). Dans cette étude a été documentée une mortalité significativement plus élevée pour les enfants avec une malformation cardiaque congénitale (1/10 vs. 0/719, p=0.014). Il s'agit en fait d'un seul décès, qui n'aurait pas pu être évité, puisque la malformation cardiaque n'a été diagnostiquée que lors de l'hospitalisation

due au VRS. Pour différentes classes d'âge, il a été calculé qu'entre 80 et 259 patients avec une malformation cardiaque congénitale devraient être traités pour éviter une hospitalisation due au VRS⁴⁾.

Recommandations révisées pour l'administration du palivizumab en Suisse

Sur la base des données présentées concernant l'épidémiologie des hospitalisations dues au VRS d'enfants avec des facteurs de risque et concernant l'efficacité chez les enfants avec une malformation cardiaque congénitale, le groupe de travail interdisciplinaire formule les recommandations suivantes:

1. **L'administration de routine de palivizumab selon les indications enregistrées auprès de Swissmedic ou retenues comme obligatoirement remboursées par les assurances maladie par l'OFAS n'est pas recommandée.** Décisif pour cette prise de position a été (1) l'efficacité modeste du palivizumab, (2) que, en Suisse, le décours de l'hospitalisation due au VRS d'anciens prématurés sans facteurs de risque supplémentaires ne diffère pas de façon substantielle de celui de non-prématurés, (3) que l'administration de palivizumab n'est pas économique.
2. **Anciens prématurés avec une dysplasie broncho-pulmonaire (DBP):** les nourrissons avec une DBP ont un risque d'hospitalisation nettement plus élevé. Le groupe de travail recommande donc l'administration de palivizumab pour les enfants avec un âge chronologique de **< 12 mois au début de la saison à VRS** avec une **DBP sévère** selon la définition de consensus internationale¹⁸⁾ (*tableau 2*). Le palivizumab peut être envisagé pour les enfants avec une DBP de sévérité modérée. L'indication est posée par les néonatalogues et les pneumologues pédiatres responsables. Le palivizumab n'est pas recommandé pour les enfants avec une DBP légère.
3. **Enfants avec une malformation cardiaque congénitale hémodynamiquement significative:** vu l'efficacité modeste du palivizumab³⁾, le petit risque d'hospitalisation en Suisse qui, dans la

Degré de DBP	Définition	Administration de palivizumab
FiO2 > 0.21 pendant au moins 28 jours et:		
DBP sévère	<ul style="list-style-type: none"> < 32 SG; FiO2 > 0.3 et/ou VPP/CPAP à 36 semaines ou au retour à domicile ≥ 32SG; FiO2 > 0.3 et/ou VPP/CPAP à 56 jours ou au retour à domicile 	conseillée
DBP modérée	<ul style="list-style-type: none"> < 32 SG; FiO2 < 0.3 à 36 semaines ou au retour à domicile > 32 SG; FiO2 < 0.3 à 56 jours ou au retour à domicile 	indication individuelle
DBP légère	<ul style="list-style-type: none"> < 32 SG; FiO2 = 0.21 à 36 semaines ou au retour à domicile > 32 SG; FiO2 = 0.21 à 56 jours ou au retour à domicile 	non recommandée

Tableau 2: Indication à l'administration de palivizumab aux enfants de < 12 mois au début de la saison à VRS selon gravité de la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP)¹⁸⁾

comparaison internationale se situe dans la zone d'incidence pour les enfants sans facteurs de risque et les coûts extrêmement élevés qui en résultent pour éviter une hospitalisation due au VRS⁴⁾, l'administration de routine aux enfants avec une malformation cardiaque congénitale n'est pas recommandée. En présence de facteurs de risque individuels, le palivizumab peut être indiqué pour des enfants avec un âge chronologique de < 12 mois au début de la saison à VRS. Les facteurs de risque sont les malformations cardiaques cyanogènes, les malformations avec une hypertension pulmonaire sévère et/ou une insuffisance cliniquement manifeste, lorsqu'une correction chirurgicale n'est pas envisageable avant la saison à VRS⁴⁾. L'indication est posée par le cardiologue pédiatre responsable. *CAVE: au moment de la publication de ces recommandations, le palivizumab n'est pas encore admis par les assurances maladie pour enfants avec malformation cardiaque congénitale (voir limitation dans la liste des spécialités www.bag.admin.ch/kv/gesetze/sl/f/). Le financement doit être réglé individuellement.*

4. **Autres facteurs de risque:** pour les enfants avec d'autres facteurs de risque, comme, par exemple la mucoviscidose, les déficits immunitaires ou les maladies neuromusculaires, le palivizumab n'a pas été enregistré et n'est donc pas remboursé par les assurances maladie. Dans les cas particuliers où l'administration paraît raisonnable, le financement doit être réglé au préalable.
5. **Le palivizumab n'est pas indiqué et n'est pas efficace²¹⁾ pour le traitement d'une infection à VRS.**
6. **Recommandations générales:** il est conseillé d'informer soigneusement les parents concernés que, pour les enfants avec une DBP ou une malformation cardiaque, le palivizumab ne réduit le risque d'hospitalisation que de 40–50%, le risque d'hospitalisation pour des infections des voies respiratoires de tout genre n'est réduit que de 25% et le décours d'une infection à VRS survenue malgré le traitement au palivizumab et nécessitant une hospitalisation ne sera pas influencé positivement.

Ils devraient aussi être rendus attentifs au fait que l'exposition à la fumée de cigarettes et la fréquentation d'une crèche¹⁰⁾ augmentent le risque d'hospitalisation et devraient être évités chez les patients à risque dans la mesure du possible. On pourrait par ailleurs profiter de la consultation pour conseiller la vaccination active contre le pneumocoque (prématurés < 32 SG resp. < 1500g, patients à risque pulmonaire et cardiaque) et la grippe (influenza) (patients à risque pulmonaire et cardiaque > 6 mois). (www.bag.admin.ch/infekt/impfung/d/index.htm).

Références

- 1) Aebi C, Nadal D, Kind C, Pfister R, Barazzone C, Hammer J. Konsensus Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen bei Neugeborenen und Säuglingen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis). Schw Aertztztg 1999; 80: 2927–2934.
- 2) Aebi C, Barazzone C, Hammer J, Kind C, Nadal D, Pfister RE. Update zum Konsensus-Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen bei Säuglingen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis). Paediatrica 2002; 13: 58–60.
- 3) Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J Pediatr 2003; 143: 532–540.
- 4) Duppenhaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, Pfammatter JP, Aebi C. Low incidence of Respiratory Syncytial Virus hospitalizations in children with haemodynamically significant congenital heart disease. Arch Dis Child 2004; 89: 961–965.
- 5) Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Frey U, Aebi C. Two-year periodicity of Respiratory Syncytial Virus epidemics in Switzerland. Infection 2003; 31: 75–80.
- 6) The IMPACT study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics 1998; 102: 531–537.
- 7) Groothuis JR. Safety and tolerance of palivizumab administration in a large northern hemisphere trial. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 628–630.
- 8) Oh PI, Lanctot KL, Yooh A et al. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 512–518.
- 9) Sorrentino M, Powers T. Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 1068–1071.
- 10) Law BJ, Langley JM, Allen U et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study of Predictors of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection for Infants Born at 33 Through 35 Completed Weeks of Gestation. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 806–814.
- 11) Lacaze-Masmonteil T, Truffert P, Pinquier D et al. Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. Arch Dis Child 2004; 89: 562–567.
- 12) Henckel E, Luthander J, Berggren E et al. Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 27–31.
- 13) Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. Pediatr Infect Dis J 2003; 22: 823–827.
- 14) Parnes C, Guillermin J, Habersang R et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000–2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. Pediatr Pulmonol 2003; 35: 484–489.
- 15) Moore TJ, Weiss SR, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. Pediatrics 2002; 110: e53–
- 16) Mohan AK, Braun MM, Ellenberg S, Hedje J, Cote TR. Deaths among children less than two years of age receiving palivizumab: an analysis of comorbidities. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 342–345.
- 17) Meissner HC, Long SS. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. Pediatrics 2003; 112: 1447–1452.
- 18) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. NICHD-NHLBI-ORD workshop. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1723–1729.
- 19) Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. J Pediatr 2000; 137: 865–870.
- 20) Tulloh R, Marsh M, Blackburn M et al. Recommendations for the use of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus in infants with congenital cardiac disease. Cardiol Young 2003; 13: 420–423.
- 21) Saez-Llorens X, Moreno MT, Ramilo O, Sanchez PJ, Top FH, Jr., Connor EM. Safety and pharmacokinetics of palivizumab therapy in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 707–712.

Correspondance:

Prof. Dr. D. Nadal
Abteilung für Infektiologie
Universitäts-Kinderklinik Zürich
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich
david.nadal@kispi.unizh.ch