

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

Mise au point 2016

P. Agyeman^a, C. Barazzone^b, J. Hammer^b, U. Heininger^a, D. Nadal^a, J.-P. Pfammatter^c, K.M. Posfay-Barbe^a, R.E. Pfister^d

Traduction: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Quelles nouveautés?

Par rapport aux recommandations formulées en 1999¹, 2002² et 2004²¹ cette nouvelle révision contient des prises de position concernant les nourrissons chez qui à la naissance a été dépistée une mucoviscidose et les nourrissons atteints d'amyotrophie spinale.

Introduction

Des recommandations basées sur un consensus pour l'administration de palivizumab en Suisse ont été formulées 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, exigea une nouvelle révision en 2004²¹. Les décisions s'appuyaient 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 analysant l'incidence en Suisse des hospitalisations, dues au VRS d'enfants souffrant d'une malformation cardiaque hémodynamiquement significative⁴.

Depuis la dernière déclaration de consensus en 2004 ont été publiées plusieurs études cliniques sur le VRS et sur l'administration de palivizumab. Après un examen approfondi de ces travaux nous ne voyons pas de raisons pour une adaptation significative de notre consensus actuel. Nous souhaitons par contre attirer l'attention sur les recommandations actualisées en 2014 par l'American Academy of Pediatrics pour la prophylaxie par palivizumab chez les nourrissons et petits enfants avec un risque élevé d'être hospitalisé suite à une infection par VRS²². Ces recommandations révisées font référence à quatre groupes

de patients significatifs pour la Suisse: les enfants avec des malformations pulmonaires ou maladies neuromusculaires, avec un déficit immunitaire, avec un syndrome de Down et avec une mucoviscidose. Il n'existe, pour aucun de ces groupes de patients, des données basées sur la population concernant le risque d'être hospitalisé suite à une infection par VRS, et pas non plus de données sur l'efficacité prophylactique de palivizumab.

Une conférence de consensus en Italie a tiré les mêmes conclusions²³.

Infections à VRS et palivizumab

La bronchiolite à VRS est la maladie des voies respiratoires inférieures la plus fréquente du nourrisson et occasionne un taux de 1-2% d'hospitalisations chez une cohorte annuelle de nourrissons suite à une insuffisance respiratoire et/ou à une ingestion insuffisante de liquides. Les facteurs de risque connus, amenant à 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 le palivizumab réduit, chez d'an-

ciens prématurés ≤ 35 SG, 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 de patients traités par palivizumab se situent entre 1.6% et 9.0%⁷⁻¹⁴. Le palivizumab est sûr et bien toléré⁷. Une étude, basée sur les signalements d'effets non désirés graves chez des 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 été établi⁶. Un groupe d'experts interdisciplinaire a élaboré aux Etats Unis des recommandations pour l'indication du palivizumab, adaptées plusieurs fois et actualisées une dernière fois en 2014²². Nouvellement l'indication du palivizumab pour prématurés est formulée de manière nettement plus restrictive que dans les versions précédentes. Les recommandations nationales d'autres pays variaient déjà énormément et restent 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. Déterminants pour cette appréciation ont été l'efficacité modeste, l'absence d'impact sur la mortalité ainsi que les coûts élevés de CHF 60 000 à 100 000 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 début de la saison du VRS. En 2002, le groupe de travail interdisciplinaire a formulé les recommandations pour la Suisse². Ces recommandations ont été révisées et reformulées en 2004. Le palivizumab est recommandé pour les enfants prématurés ≤ 31 SG avec une DBP sévère (selon la définition) jusqu'à l'âge de 12 mois. L'indication pour les enfants prématurés ≤ 31 SG avec une DBP de sévérité modérée est posée indivi-

duellement, le palivizumab n'étant pas recommandé pour les enfants prématurés ≤ 31 avec une DBP légère.

Palivizumab pour enfants avec une malformation cardiaque

Selon l'étude randomisée, placebo-contrôlée mentionnée plus haut³, l'administration de palivizumab à des enfants de < 24 mois avec une 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 cardiaque non cyanogène (11.8% vs 5.0%). Une réduction de la mortalité n'a pas été démontrée. Sur la base de ces résultats, la liste des indications du palivizumab a été élargie aux USA et, sur la base de nouvelles données, encore une fois adaptée dans les recommandations actuelles. Elle inclut les enfants avec une malformation cardiaque hémodynamiquement significative jusqu'à l'âge de 12 mois²².

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 moindre 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, la malformation cardiaque n'ayant été diagnostiquée que lors de l'hospitalisation due au VRS. Il a été calculé pour différentes classes d'âge qu'entre 80 et 259 patients avec une malformation cardiaque congénitale devraient être traités afin d'éviter une seule 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) qu'en Suisse le décours 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 internationale¹⁷ (*tabl. 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 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 cardiaque cliniquement manifeste, lorsqu'une correction chirurgicale n'est pas envisageable avant la saison à VRS¹⁹. L'indication est posée par le cardiologue pédiatre responsable.

- 4) Autres facteurs de risque: théoriquement l'indication à une prophylaxie contre le VRS pourrait être discutée pour les nouveau-nés chez lesquels le dépistage néonatal introduit en 2011 a révélé une mucoviscidose. La grande variabilité clinique (les problèmes respiratoires étant souvent discrets chez le nourrisson) et l'absence absolue de données sur l'utilité de la prophylaxie contre le VRS auprès de cette population, ne justifient pas une indication généralisée du palivizumab. Cela vaut aussi pour les nourrissons avec une amyotrophie spinale ou une myopathie comparable. Pour les nourrissons avec d'autres facteurs de risque comme p.ex. les déficits immunitaires, le syndrome de Down, les malformations pulmonaires, les maladies neuromusculaires ou autres maladies consomptives, le palivizumab n'est ni enregistré ni rem-

Taux d'hospitalisation	Âge (en mois)			
	<6	<12	12-24	<24
Enfants avec une 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)

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

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 2003).

boursé par les assurances maladie. Dans les cas particuliers où l'administration paraît raisonnable, le financement et l'administration off-label doivent être réglés au préalable par le médecin prescripteur.

- 5) Le palivizumab n'est ni indiqué ni efficace²⁰⁾ pour le traitement d'une infection à VRS.
- 6) Globalement il n'existe pas d'indication pour le palivizumab au delà de l'âge de 2 ans.
- 7) Recommandations générales: il est important d'informer soigneusement les parents concernés que le palivizumab ne réduit que partiellement le risque d'hospitalisation due au VRS pour les enfants avec une DBP ou une malformation cardiaque (de 40–50% pour des infections à VRS, de 25% pour les infections des voies respiratoires de tout genre) et que le décours d'une infection à VRS, survenue malgré le traitement au palivizumab et nécessitant une hospitalisation, ne sera pas influencé positivement. Les parents devraient aussi être rendus attentifs au fait que l'exposition à la *fumée de cigarettes* et la fréquentation d'une *crèche*¹⁰⁾ augmentent le risque d'hospitalisation et devraient être évités dans la mesure du possible pour les patients à risque. On peut par ailleurs profiter de la consultation pour conseiller la vaccination active contre le *pneumocoque* (vaccination recommandée complémentaire pour tous les nourrissons dès l'âge de 2 mois, inclus les enfants prématurés < 32 SG resp. < 1500 g et les patients à risque pulmonaire et cardiaque) et la *grippe* (patients à risque pulmonaire et cardiaque dès l'âge de 6 mois).

(www.bag.admin.ch/infekt/vaccination/f/index.htm) Les frais de traitement par Synagis® pour la DBP et les indications cardiaques sont frais de traitement par Synagis® sont pris en charge par l'AI.

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 Ärztztg* 1999; 80: 2927–34.
- 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: 532–40.
- 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: 961–5.
- 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: 531–7.
- 7) Groothuis JR. Safety and tolerance of palivizumab administration in a large northern hemisphere trial. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 628–30.
- 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: 512–8.

- 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: 1068–71.
- 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: 806–14.
- 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: 562–7.
- 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: 823–7.
- 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: 484–9.
- 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: 342–5.
- 17) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *NICHD-NHLBI-ORD workshop. Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723–9.
- 18) 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: 865–70.
- 19) 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: 420–3.
- 20) 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: 707–12.
- 21) Aebi C, Barazzone C, Günthardt J, Hammer J, Kind C, Nadal D, Pfammatter JP, Pfister RE. Konsensus Statement zur Prävention von Respiratory Syncytial Virus (RSV)-Infektionen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab (Synagis®). *Paediatrica* 2004; 6: 17–9
- 22) American Academy of Pediatrics Policy Statement: Updated guidance for Palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014; 134: 415–20.
- 23) Pignotti MS, Leo MC, Pugi A et al.; Consensus conference on the appropriateness of palivizumab prophylaxis in RSV disease. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51: 1088–96.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. David Nadal
Abteilung für Infektiologie
Universitäts-Kinderspital Zürich
Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich
david.nadal@kispi.uzh.ch

Degré de DBP	Définition	Administration de palivizumab
FiO2 > 0.21 pendant au moins 28 jours et:		
DBP sévère	• < 32 SG; FiO2 > 0.3 et/ou VPP/CPAP à 36 semaines ou au retour à domicile • ≥ 32 SG; FiO2 > 0.3 et/ou VPP/CPAP à 56 jours ou au retour à domicile	conseillée
DBP modérée	• < 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
leicht	• < 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 la gravité de la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP)¹⁷⁾. Le CPAP étant utilisé aussi pour des pathologies non pulmonaires, en janvier 2017 la Société Suisse de Néonatalogie a précisé un consensus suisse: le besoin en oxygène à 36 semaines est défini par un test de réduction de l'oxygène de 30 minutes, pendant lequel la saturation doit être d'au moins 90%.