

## Mise à jour (2002) du Consensus sur la prévention de l'infection à Virus Respiratoire Syncytial (VRS) avec l'anticorps monoclonal humanisé Palivizumab (Synagis®) chez le nouveau-né et nourrisson

C. Aebi<sup>a</sup>, C. Barazzone<sup>b</sup>, J. Hammer<sup>b</sup>, C. Kind<sup>a,c</sup>, D. Nadal<sup>a</sup> (Präsident)\*, R. Pfister<sup>c</sup>

Groupe de travail interdisciplinaire

<sup>a</sup> de la Société Suisse d'Infectiologie

<sup>b</sup> du Groupe Suisse de Pneumologie Pédiatrique (SAPP)

<sup>c</sup> et de la Société Suisse de Néonatalogie (SSN)

\* Correspondance: Prof. Dr. D. Nadal, Abteilung für Infektiologie, Universitäts-Kinderklinik Zürich, Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich

### Introduction

Un groupe interdisciplinaire mandaté par les Sociétés Suisses de Néonatalogie et d'Infectiologie ainsi que le Groupe Suisse de Pneumologie Pédiatrique a publié en automne 1999 un consensus sur la prévention des infections à VRS chez le nouveau-né et nourrisson par administration d'anticorps monoclonaux humanisés Palivizumab (Synagis®).<sup>1,2</sup> Dans le présent document, ces recommandations sont actualisées et précisées.

### Infection à VRS

La bronchiolite à VRS est, de loin, l'infection des voies aériennes inférieures du nourrisson la plus fréquente. Elle conduit chez 1-2% des nourrissons à l'hospitalisation en raison d'insuffisance respiratoire et/ou d'une alimentation et hydratation insuffisantes. Les facteurs de risque reconnus favorisant une hospitalisation sont un jeune âge chronologique (c'est-à-dire les nourrissons de moins de 2 mois), la prématurité, la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) respectivement la maladie pulmonaire chronique (CLD) ainsi que les cardiopathies congénitales. Le VRS cause des épidémies hivernales annuelles. En Suisse, on observe des épidémies annuelles à début précoce dans la saison et à incidence élevée, qui alternent avec des épidémies à début plus tardif avec une incidence plus basse.<sup>3</sup>

### Palivizumab (Synagis®)

Le Palivizumab est un anticorps monoclonal neutralisant le VRS. Pendant la saison du VRS, il doit

être administré par voie intramusculaire à intervalles mensuels comme un vaccin passif. 1502 anciens prématurés de  $\leq 35$  semaines de gestation avec ou sans DBP ont été enrôlés dans la seule étude randomisée et contrôlée par placebo (IMPACT)<sup>4</sup>. Le Palivizumab a permis de réduire le taux d'hospitalisation de 10.6% à 4.8% (réduction relative de 55%). Dans le sous-groupe avec DBP, le taux d'hospitalisation était réduit de 12.8% à 7.9% (réduction relative 39%). La faible mortalité trouvée dans cette étude, n'a pas été influencée par le Palivizumab. Par la suite, plusieurs études européennes et nord-américaines non-contrôlées, avec différents critères d'inclusion, ont décrit un taux d'hospitalisation chez les patients traités par Palivizumab variant de 1.6 à 9.0%<sup>5-8</sup>; en outre, le Palivizumab était sûr et bien toléré.<sup>6,8</sup> Dans un récent registre regroupant les effets médicamenteux indésirables graves chez les enfants de moins de 2 ans aux Etats-unis, le Palivizumab figurait par contre dans 28% des situations comme la première substance suspecte d'effets indésirables.<sup>9</sup> Mais ces données, provenant de la 'Food and Drug Administration (FDA)' ne permettent pas de tirer *de facto* des conclusions quant à une possible relation de cause à effet.

### **Palivizumab en Suisse**

L'évaluation soigneuse des données disponibles ainsi qu'une analyse coût-bénéfice a conduit le groupe de travail interdisciplinaire à la conclusion qu'une administration de routine du Palivizumab selon les critères IMPACT n'était pas justifiée.<sup>1,2</sup> Les arguments-clé de cette évaluation étaient l'efficacité relativement modeste avec l'absence d'une réduction de la mortalité et des coûts directs très élevés, entre 60'000-100'000 Frs. pour la prévention d'une seule hospitalisation par VRS. Malgré la publication du Consensus en automne 1999<sup>1,2</sup>, l'Office Fédéral des Assurances Sociales (OFAS) a décrété en 2000 la prise en charge limitée du Palivizumab par les caisses-maladie, en s'appuyant sur les critères d'inclusion de l'étude IMPACT.<sup>4</sup> Ces critères prévoient le remboursement chez, 1) les anciens enfants prématurés de  $\leq 6$  mois de vie au début de la saison VRS, 2) les nourrissons avec une DBP préexistante traitée jusqu'à l'âge  $\leq 12$  mois au début de la saison VRS.

### **Réévaluation de l'efficacité et de la place du Palivizumab**

L'étude IMPACT effectuée durant l'hiver 1996/97 reste, comme mentionnée, la seule étude contrôlée d'efficacité du Palivizumab qui a été actuellement publiée. Des études ouvertes, non contrôlées, publiées ultérieurement, étaient compatibles avec les résultats du groupe traité par le Palivizumab de l'étude IMPACT<sup>5-8</sup>, mais des différences méthodologiques considérables rendent une comparaison directe avec l'étude IMPACT difficile.

Plusieurs nouvelles études européennes<sup>10-14</sup> ont montré par ailleurs qu'en l'absence d'un traitement avec le Palivizumab le taux d'hospitalisation chez les prématurés sans DBP (0.7 à 8.9%) était bien plus bas que le taux d'hospitalisation des études provenant des Etats-Unis, c'est-à-dire comparable au groupe avec traitement dans l'étude IMPACT. Par contre, ces mêmes études<sup>10-14</sup> ont trouvé que

dans les cas de DBP les taux d'hospitalisation étaient nettement plus élevés (2.9% à 24.1%).

Un relevé détaillé sur 5 ans, effectué dans une région de Suisse, a montré que les enfants avec DBP étaient également plus fréquemment hospitalisés pour des infections à VRS.<sup>13</sup> Par contre leur évolution hospitalière n'était pas significativement différente de celle des enfants prématurés sans DBP ou des enfants nés à terme, en ce qui concernait l'admission aux soins intensifs, la ventilation mécanique et la mortalité (tableau). L'absence de mortalité chez l'enfant prématuré durant la période d'observation doit être relevée.

**Table.** Hospitalisations à la Clinique Pédiatrique Universitaire de Berne suite à une Infection à VRS documentée virologiquement du 01.07.97 au 30.06.2002 (données A. Duppenhaler<sup>3,12</sup>)

	n	Soins Intensifs	Ventilation mécanique	Mortalité
> 35 AG	516	49 (9.5)	13 (2.5)	1 (0.2)
≤ 35 AG sans DBP	50	9 (18.0)	1 (2.0)	0
≤ 35 AG avec DBP	17	2 (11.8)	1 (5.9)	0
Total	583	60 (10.3)	15 (2.6)	1 (0.2)

Valeurs en pourcent entre parenthèse

### Mise à jour des recommandations

Les recommandations suivantes résultent de l'absence de nouvelles données contrôlées sur l'efficacité du Palivizumab ainsi que des nouvelles données épidémiologiques européennes sur les taux d'hospitalisation pour infection à VRS chez le nourrisson sans prophylaxie:

1. L'administration de Palivizumab de routine, selon les critères figurant dans le Compendium Suisse des Médicaments ou les indications émises par l'OFAS, n'est pas recommandée. Cette conclusion est basé sur (1) l'efficacité modeste du Palivizumab, (2) l'évolution hospitalière, qui en Suisse n'est pas substantiellement différente entre anciens prématurés et enfants nés à terme et (3) une administration peu économique du Palivizumab.<sup>1</sup> Ce dernier argument n'a d'importance que si on le considère en relation avec les deux points précédents.
2. Les nourrissons avec DBP présentent un risque clairement plus élevé d'hospitalisation. Tenant compte de l'épidémiologie du VRS<sup>15,16</sup>, qui varie localement, il peut être justifié de traiter des nourrissons avec DBP sévère par le Palivizumab. Une telle indication peut, par exemple, inclure des nourrissons, qui en début de saison VRS ont < 12 mois de vie et une DBP oxygène-dépendante à domicile ou qui ont une DBP modérée à sévère à la sortie de l'hôpital.<sup>17</sup>

Les

parents doivent être informés que chez l'enfant avec une DBP, le Palivizumab réduit le risque d'hospitalisation due au VRS approximativement de 40%<sup>4</sup>, il réduit le risque d'hospitalisation pour d'autres causes de 25%.<sup>4</sup> L'évolution hospitalière en cas d'infection malgré la prophylaxie n'est pas influencée positivement.<sup>4</sup>

3. L'administration de Palivizumab à des enfants avec d'autres facteurs de risque (cardiopathie congénitale, mucoviscidose, immunodéficience) n'est actuellement pas indiquée, ni prise en charge par les caisses.

## 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 Aerzteztg* 1999;80:2927-2934.
2. 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). *Paediatrica* 2000;11:37-45.
3. Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Frey U, Aebi C. Two-year periodicity of Respiratory Syncytial Virus epidemics in Switzerland. Submitted for publication.
4. 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.
5. 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.
6. Groothuis JR. Safety and tolerance of palivizumab administration in a large northern hemisphere trial. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:628-630.
7. Oh PI, Lanctjt KL, Yooh A, Lee DSC, Paes BA, Simmons BS, Parison D, Manzi.P. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:512-518.
8. Lacaze-Masmonteil T, Rozé JC, Fauroux B. Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: Follow-up of a national cohort of infants treated with palivizumab as RSV prophylaxis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:181-188.
9. Moore TJ, Weiss SH, Kaplan S, Blaisdell CJ. Reported adverse drug events in infants and children under 2 years of age. *Pediatrics* 2002;110:e53.

10. Berner R, Schwoerer F, Schumacher RF, Meder M, Forster J. Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German pediatric hospital 1988 to 1999. *Eur J Pediatr* 2001;160:541-547.
11. Thomas M, Bedford-Russell A, Sharland M. Hospitalisation for RSV infection in ex-preterm infants - implications for the use of RSV immune globulin. *Arch Dis Child* 2000;83:122-127.
12. Eriksson M, Bennett R, Rotzen-Ostlund M, von Sydow M, Wirgart BZ. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta paediatr* 2002;91:593-598.
13. Duppenhaler A, Gorgievski-Hrisoho M, Aebi C. Regional impact of prophylaxis with the monoclonal antibody palivizumab on hospitalisations for respiratory syncytial virus. *Swiss Med Wkly* 2001;131:146-151.
14. Clark SJ, Beresford MW, Subhedar NV, Shaw NJ. Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child* 2000;84:313-316.
15. Brandenburg AH, Jeannet PY, Steensel-Moll HA, Ott A, Rothbarth PH, Wunderli W, Suter S, Neijens HJ, Osterhaus AD, Siegrist CA. Local variability in respiratory syncytial virus severity. *Arch Dis Child* 1997;77:410-414.
16. Hall CB, Stevens TP, Swantz RJ, Sinkin RA, McBride JT. Development of local guidelines for prevention of respiratory syncytial viral infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:850-853.
17. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-1729.