

SWISS SOCIETY OF NEONATOLOGY GUIDELINES

Consensus sur la prévention de l'infection à RSV (Respiratory Syncytial Virus) avec l'anticorps monoclonal humanisé Palivizumab (Synagis®) chez le nouveau-né et nourrisson

Groupe de travail interdisciplinaire de la Société Suisse d'Infectiologie (C. Aebi, D. Nadal) de la Société Suisse de Néonatalogie (C. Kind, R. Pfister) et du Groupe Suisse de Pneumologie Pédiatrique (C. Barrazone, J. Hammer)

Ce texte a été approuvé par la Société Suisse d'Infectiologie, par la Société Suisse de Néonatalogie et par le Groupe Suisse de Pneumologie Pédiatrique.

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

1. Introduction

En Suisse, l'enregistrement du Palivizumab (Synagis®) est sur le point de se réaliser. Il a été démontré que l'utilisation de cet anticorps monoclonal humanisé permet une réduction du taux d'hospitalisation pour infection à RSV chez des nourrissons à risque, avec prématurité de < 35 semaines et/ou dysplasie bronchopulmonaire ¹.

La réduction du taux d'hospitalisation est modeste et se paie par des coûts de traitement élevés. Une appréciation critique des données cliniques disponibles, ainsi que leur applicabilité au milieu suisse, est donc nécessaire. La Société Suisse de Néonatalogie a mandaté un groupe de travail comprenant des néonatalogues, pneumologues et infectiologues afin d'élaborer le présent consensus pour nouveaux-nés et nourrissons. Les analyses et recommandations pour l'indication du Synagis chez des patients cardiaques ou immunosupprimés ne seront pas traitées ici.

2. Notations de base

2.1. Épidémiologie des infections à RSV

Le RSV est l'agent le plus fréquemment trouvé lors des infections respiratoires nécessitant une hospitalisation durant la première année de vie. Jusqu'à 70% des enfants présentent une primo-infection à RSV durant cette première année de vie. Environ 20% des enfants souffrent d'une infection des voies respiratoires inférieures, fréquemment d'une bronchiolite ². Le taux d'hospitalisation des nourrissons sains est de l'ordre de 1-3% ³. Les facteurs favorisant l'acquisition du RSV durant la première année de vie sont des conditions d'habitation exiguës, des contacts fréquents avec d'autres enfants (grandes familles, crèche), l'absence d'allaitement maternel, l'exposition à la fumée et la

naissance durant les 6 mois précédant le début de la « saison à RSV »⁴. La réinfection durant les années suivantes est fréquente, mais se limite en général aux voies respiratoires supérieures².

Le taux d'hospitalisation est nettement augmenté en présence de facteurs de risque. Pour les *anciens prématurés*, ce taux est de 10-25%^{1,5}, en présence de *dysplasie bronchopulmonaire (DBP)*, il est de 14-45%^{1,5} et lors de *vice cardiaque congénital* le taux est de 15-25%⁶. La durée moyenne d'hospitalisation est de 7 jours.

Les infections surviennent par épidémie annuelle durant les mois d'octobre à mars. En Suisse, nous observons une périodicité des infections à RSV, l'incidence étant élevée une année sur deux (www.admin.ch/bag/infreporting/index.htm). Durant l'hiver passé (1998/99), tous les centres pédiatriques ont enregistré un taux élevé d'hospitalisations dues au RSV. L'année 1999/2000 devrait donc être plus clémente.

2.2. Clinique, diagnostic et traitement des infections à RSV

Une revue récente de l'un des membres du groupe de travail (J.H.)⁷ est disponible à ce sujet.

2.3. Prévention des infections à RSV

La fréquence, la gravité, l'absence de traitement causal et le possible rôle dans le développement de lésions bronchopulmonaires tardives, particulièrement chez le prématuré avec ou sans dysplasie bronchopulmonaire, font de l'infection à RSV un défi prioritaire pour la médecine préventive.

Les *moyens simples de prévention*, tels que l'allaitement, l'élimination de l'exposition dans les crèches et de celle à la fumée ainsi qu'une bonne hygiène des mains, sont peu efficaces en raison de l'ubiquité et de la forte contagiosité du RSV.

Une *vaccination active* ne sera disponible ni à court, ni à moyen terme. Les raisons sont entre autre les résultats décevants des vaccins de la première génération à RSV inactivé par la formaline⁸. A la difficulté fondamentale d'induire une immunité protectrice déjà à partir de la naissance, s'est ajouté l'échec d'induction chez le nourrisson d'une réponse immunitaire suffisante contre les glycoprotéines F et G qui constituent la cible des anticorps anti-RSV. De plus, ces essais ont été grevés d'une morbidité élevée.

La prévention des infections à RSV par *immunisation passive* est quant à elle possible. Un effet protecteur des anticorps spécifiques anti-RSV a pu être établi en expérimentation animale⁹. Deux arguments supplémentaires en faveur de l'immunisation passive sont la démonstration d'un effet protecteur des anticorps anti-RSV maternels¹⁰ pour le nourrisson, ainsi que la protection résultant du traitement par hyperimmunoglobulines polyclonales humaines anti-RSV¹¹. Sur ces bases, un anticorps monoclonal humanisé anti-RSV à application intramusculaire a été développé.

2.4. Palivizumab (Synagis®)

Il s'agit d'un anticorps humanisé IgG₁ dirigé contre l'épitope des protéines F (protéines de fusion) du RSV. Les séquences responsables de la spécificité contre le RSV ont été identifiées pour un anticorps monoclonal murin anti-protéine F, séquencées et ensuite « implantées » dans le domaine de fixation

antigénique de la chaîne lourde et la chaîne légère de la molécule humaine IgG₁ moyennant des techniques de biologie moléculaire. Il s'agit donc d'un anticorps « humanisé » dont la séquence d'acides aminés est à 95% d'origine humaine et à 5% d'origine murine¹². Le produit porte le nom de Palivizumab (Synagis®). Une sensibilisation par induction d'anticorps sériques anti-Palivizumab n'a pas été mise en évidence lors des recherches systématiques¹.

Palivizumab neutralise le RSV par fixation d'un épitope conservé de la protéine F, exposé en surface. L'administration se fait par voie intramusculaire. Une dose de 15 mg/kg de poids corporel permet d'obtenir des concentrations sériques neutralisantes pendant 4 semaines¹², d'où l'intervalle d'administration d'un mois. La prophylaxie s'étend sur 5 mois, d'octobre à mars et implique 5 injections mensuelles.

2.5. Efficacité du Palivizumab (Synagis®)

Les premiers résultats sur l'efficacité clinique de Palivizumab (Synagis®) viennent d'être publiés¹. Une étude randomisée, contrôlée, à double aveugle avec placebo, a été conduite dans un total de 139 centres aux USA, Grande Bretagne et Canada durant la saison 1996/1997. 1502 enfants avec prématurité (< 35 semaines de gestation) ou dysplasie bronchopulmonaire ont été inclus. Les enfants ont reçu soit 15 mg/kg de Palivizumab soit un volume équivalent de placebo tous les 30 jours par voie intramusculaire. La période d'observation était de 150 jours. La prophylaxie par Palivizumab a permis de réduire de 55% le taux d'hospitalisation pour RSV. Cette réduction était de 78% pour les enfants prématurés sans dysplasie bronchopulmonaire et de 39% pour les enfants avec dysplasie bronchopulmonaire. Il a été noté dans le groupe avec traitement, une diminution des journées d'hospitalisation et d'oxygénodépendance suite à l'infection à RSV, une diminution des journées d'hospitalisation pour maladie des voies aériennes inférieures modérément graves à graves et un taux réduit d'hospitalisation aux soins intensifs. Le taux d'effets indésirables était similaire dans les deux groupes (placebo 10%, Palivizumab 11%)¹.

3. REFLEXIONS ECONOMIQUES

Les coûts élevés du Palivizumab (5'000 Fr. par enfant) ainsi que les bénéfices relativement modestes de son administration prophylactique dans l'étude susmentionnée, imposent quelques réflexions économiques. Un calcul coût-bénéfice apparaît difficile puisqu'il n'existe pas de données suisses sûres sur le bénéfice réellement quantifiable, à savoir les dépenses épargnées par journée d'hospitalisation évitée. Aussi, on peut mettre en question l'approche fondamentale d'évaluer les bénéfices d'un nouveau traitement uniquement sur des bases pécuniaires¹³. Il a donc été décidé d'établir une analyse de coût-efficacité. Pour permettre une comparaison avec les coûts d'autres traitements d'efficacité similaire, une telle analyse calcule les coûts supplémentaires d'un traitement pour obtenir l'effet supplémentaire désiré, par exemple une augmentation de survie d'une année¹³. Le traitement par Palivizumab n'a malheureusement pas permis de démontrer une réduction de mortalité, raison pour laquelle cette analyse se limitera sur le nombre d'hospitalisations évitées (voir table). Pour le calcul des coûts de prophylaxie n'ont été considérés ici que les coûts du médicament, c'est-à-dire les 5 ampoules de Palivizumab. La possibilité que deux patients de petit poids puissent partager une

même ampoule n'a pas été considérée, puisqu'il paraît difficile de prévoir de telles possibilités. Nous avons utilisé toutefois une estimation basse du prix par ampoule (1'000 Fr.) et nous n'avons pas ajouté les frais d'administration du médicament. Les coûts résultants pour prévenir une hospitalisation sont estimés à 100'000 Fr. (voir table) et restent très élevés même pour le groupe le plus à risque, à savoir les prématurés de moins de 32 semaines avec dysplasie bronchopulmonaire.

Il est intéressant de comparer ces chiffres au coût d'une hospitalisation pour infection à RSV. Selon les analyses économiques américaines obtenues dans les essais avec l'immunoglobuline polyclonale anti-RSV, ce coût moyen varie, entre \$ 5'000¹⁴ et \$ 8'500¹⁵ par hospitalisation d'un ancien prématuré. Concernant les enfants à haut risque, ces coûts peuvent s'élever de \$15'000 à \$ 25'000¹⁶ et l'impact économique du Palivizumab serait certainement à considérer dans ces cas-là. Malheureusement, deux études ont démontré que la présence d'une dysplasie bronchopulmonaire n'avait pas d'influence significative sur les coûts d'hospitalisation des prématurés avec infection à RSV^{14, 15}. Il est donc plus réaliste de prendre en compte pour la prévention par Palivizumab les coûts moyens. Des données suisses manquent, mais il semble peu probable que les coûts dépasseraient les estimations américaines. En conclusion, les coûts de la prophylaxie dépasseraient largement ceux des hospitalisations par RSV (table).

Il n'y a que peu d'études sur l'acceptabilité financière des coûts engendrés par de nouvelles thérapies réduisant seulement la morbidité, mais non pas la mortalité. En général, les études de coût-efficacité cherchent à prouver que la nouvelle thérapie, souvent plus onéreuse, permet une diminution des coûts associés (durée d'hospitalisation, complications) de façon à réduire, ou à garantir une neutralité des coûts globaux. Les critères décisionnels d'économie de la santé concernant les études de coût-efficacité s'appuient soit sur une utilisation optimisée des ressources budgétaires à disposition pour une population donnée, soit sur ce que les anglo-saxons appellent « willingness to pay », en d'autres mots sur la somme maximale qu'on serait prêt à payer pour obtenir l'effet désiré¹⁷. Robbins et al.¹⁵ ont effectué une enquête auprès de 39 médecins et infirmières sur la somme que ceux-ci seraient prêts à payer de leur poche pour éviter à leur propre enfant une hospitalisation due au RSV, sachant que les frais de l'hospitalisation seraient couverts par l'assurance maladie. Les réponses ont varié de \$ 500 à \$70'000 avec une médiane de \$ 1'325.

En supposant pouvoir éviter \$ 5'000 à \$ 8'500 de frais d'hospitalisation et en ajoutant une somme de \$1'500 pour ce qu'en moyenne, on serait prêt à payer pour éviter les ennuis d'une hospitalisation ainsi que les possibles séquelles tardives, les frais pour cette prévention d'hospitalisation ne devraient pas dépasser les \$ 6'500 à \$ 10'000 pour rester économiquement efficace. La prévention d'une unique hospitalisation nécessiterait le traitement de 20 prématurés avec dysplasie bronchopulmonaire par Palivizumab. Le traitement de chaque enfant ne devrait donc pas dépasser les \$ 325 à \$ 500, correspondant en francs entre 500 et 750 Fr. pour un change approximatif de 1.50 Fr. Les coûts attendus seront probablement au moins sept à dix fois supérieurs et ne correspondraient donc nullement à une efficacité des coûts acceptable.

L'étude récemment publiée par Joffe et al. ¹⁵ conclut à ce que le traitement prophylactique par Palivizumab aurait tout au plus une efficacité des coûts chez les prématurés avec le plus haut risque d'hospitalisation (âge gestationnel < 32 semaines, oxygénodépendance de > 28 jours durant l'hospitalisation en néonatalogie et départ de l'hôpital entre septembre et novembre). Dans ce groupe particulier, la prévention d'une hospitalisation coûterait \$ 12'000, ceci après soustraction des coûts des hospitalisations évitées. Il faut pourtant noter que les calculs portaient de deux suppositions qui ne correspondent pas aux conditions de l'étude IMpac ¹, en particulier que le nombre de doses de Palivizumab utilisé pour les calculs était de quatre et non de cinq et aussi que l'efficacité admise n'était pas modifiée en fonction des différents groupes à risque. Une autre critique de cette analyse est la supposition erronée d'une réduction de mortalité ¹⁸. En tenant compte des arguments mentionnés, cette analyse aurait également abouti à des coûts clairement excessifs pour la prévention d'une hospitalisation alors qu'elle discute d'une réduction de mortalité ¹⁸.

4. Consensus sur l'utilisation du Palivizumab (Synagis®)

Se basant sur les données actuelles publiées qui ne démontrent pas d'efficacité sur la réduction de la mortalité ou sur la réduction du taux d'intubation et compte tenu des coûts très importants, notre groupe de travail **ne peut pas recommander** l'administration prophylactique du Palivizumab.

Tout au plus, nous pourrions considérer l'administration prophylactique de Palivizumab pour des enfants avec dysplasie bronchopulmonaire grave durant la première année de vie, ayant nécessité un traitement de leur dysplasie pendant les 6 mois précédant la saison RSV (oxygène, bronchodilatateurs, diurétiques, corticoïdes). Pour une prise de position individuelle, il ne faut pas oublier que la prophylaxie par Palivizumab réduit le taux d'hospitalisation pour cause de RSV chez le prématuré avec dysplasie bronchopulmonaire de 40% ¹, mais qu'elle n'influence positivement ni la mortalité, ni le taux d'intubation ¹, ni l'évolution en cas d'infection malgré la prophylaxie ¹.

De même, le traitement par Palivizumab n'a pas démontré d'efficacité dans le traitement d'une infection à RSV établie ^{11,19} et ne peut donc pas être recommandé par notre groupe de travail pour cette indication.

Aucune donnée n'existe sur une possible efficacité du Palivizumab dans la prévention d'infections nosocomiales à RSV.

5. Litterature

1. The IMpac 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.
2. Glezen WA, Taber LL, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1996; 140:543-546.
3. Prober CG. Reducing the morbidity of lower respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus: still no answer. *Pediatrics* 1997; 99:472-475.
4. Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA, et al. Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory

- syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:223-231.
5. Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks' gestation. *Pediatrics* 1991; 88:527-532.
 6. Simoes EAF, Sondheimer HM, Top FH, et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. *J Pediatr* 1998; 133:492-499.
 7. Hammer J. Respiratory Syncytial Virus infection in childhood. *Schw Med Wschr* 1998; 128:1366-1374.
 8. Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol* 1969; 89:405-421.
 9. Prince GA, Hemming VG, Horswood RL, Chanock RM. Immunoprophylaxis and immunotherapy of respiratory syncytial virus infection in the cotton rat. *Virus Res* 1985; 3:193-206.
 10. Glezen WP, Paredes A, Allison H, Frank AL. Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group, and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981; 98:708-715.
 11. Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections. *Pediatrics* 1997; 99:454-461.
 12. Johnson S, Oliver C, Prince GA, et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI-493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis* 1997; 176:1215-1224.
 13. Szus T. Was ist medizinische Oekonomie? *Medizinische Klinik* 1996; 91:49-53
 14. O'Shea TM, Sevick MA, Givner LB. Costs and benefits of respiratory syncytial virus immunoglobulin to prevent hospitalization for lower respiratory tract illness in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 587-593.
 15. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: 419-427.
 16. Robbins JM, Tilford JM, Jacobs RF, Wheeler JG, Gillaspay SR, Schutze GE. A number-needed-to-treat analysis of the use of respiratory syncytial virus immune globulin to prevent hospitalization. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 358-366.
 17. Karlsson G, Johannesson M. The decision rules of cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics* 1996; 9: 113-120.
 18. Moler FW. RSV immune globulin prophylaxis: Is an ounce of prevention worth a pound of cure? *Pediatrics* 1999; 104:559-560.
 19. Malley R, DeVincenzo J, Ramilo O, et al. Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J Infect Dis* 1998; 178:1555-1561.

Remerciements

Les membres du groupe de travail remercient Monsieur le Professeur Th. Szucs pour ces conseils d'économie médicale.

Table: Analyse du coût-efficacité du Palivizumab prophylactique

Population suisse	enfants/ année	Taux d'hosp causée par RSV (%)	Réduction du taux d'hosp (%)	Hosp évitées
Tout nouveau-né	80'000	3.0	80	
Tout prém 32-35 sem	1'000	9.8	80	
prém 32-35 sem avec DBP	50		39	
Tout prém < 32 sem	500	11.0	47	
prém < 32 sem avec DBP (dépendance O ₂ à 28 jours)	160	12.8	39	
prém < 32 sem avec DBP (dépendance O ₂ à 36 0/7 sem)	100	12.8	39	

prém: prématurés; DBP: Dysplasie bronchopulmonaire; sem: semaines de gestation ; hosp : hospitalisation

Bases de calcul: taux d'hospitalisation du groupe placebo et réduction du % des hospitalisations selon étude IMPact¹ ; coûts pour Palivizumab: 5'000 Fr. / enfant