Prévenir les hospitalisations pour l'infection par le virus respiratoire syncytial

Joan L. Robinson, Nicole Le Saux; Société canadienne de pédiatrie, comité des maladies infectieuses et d'immunisation

English on page 321
Résumé en page 321

L'ÉPIDÉMIOLOGIE

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est la principale cause d'infection des voies respiratoires inférieures (IVRI) chez les jeunes enfants dans le monde, qui ont presque tous souffert de leur première infection par le VRS avant l'âge de deux ans. Dans les pays industrialisés, de 1 % à 3 % de tous les nourrissons sont hospitalisés pour une infection par le VRS. Au Canada, la saison du VRS commence généralement en novembre ou en décembre et se poursuit de quatre à cinq mois. Le présent document de principes remplace quatre documents de principes que la Société canadienne de pédiatrie a publiés sur le sujet,⁽¹⁻⁴⁾ car selon les données probantes, le risque d'hospitalisation pour le VRS ne justifie pas l'utilisation du palivizumab chez de nombreux enfants à qui ce médicament était recommandé auparavant.

PRÉVENIR LES HOSPITALISATIONS POUR LE VRS

Les directives aux parents

Dans la mesure du possible, les jeunes nourrissons (et leurs frères et sœurs) ne devraient pas être mis en contact avec des personnes atteintes d'une infection des voies respiratoires. D'après une analyse Cochrane, l'hygiène des mains à la maison réduit la propagation des infections des voies respiratoires chez les enfants.⁽⁵⁾ L'allaitement et l'évitement de la fumée de cigarette en réduiraient également l'incidence ou la gravité.

Le palivizumab

Le palivizumab est une immunoglobuline G-1 monoclonale murine humanisée dirigée contre un épitope de la glycoprotéine F du VRS. Cette immunoglobuline est produite par la technologie de l'ADN recombinant et composée de séquences d'acides aminés à 95 % humaines et à 5 % murines. De rares cas d'anaphylaxie sont les seules graves réactions indésirables démontrées de ce médicament. La dose standard est de 15 mg/kg, administrée par voie intramusculaire tous les 30 jours jusqu'à concurrence de cinq fois pendant la saison du VRS. Dans certains programmes canadiens, la deuxième dose est administrée 20 jours après la première afin d'éviter une concentration résiduelle trop basse.^(6,7) Cependant, aucune donnée ne révèle une augmentation du taux d'hospitalisation pour le VRS avant la deuxième dose. Le palivizumab est offert en fioles de 50 mg ou de 100 mg. Le coût de cinq doses de palivizumab pour un nourrisson au poids moyen de 5 kg s'élève à environ 5 600 \$, pourvu qu'il n'y ait pas de perte.

L'utilisation du palivizumab au Canada est régie par des programmes provinciaux et territoriaux. Lorsque les praticiens s'interrogent quant à l'admissibilité de ce médicament, ils doivent prendre contact avec leur programme local, dont ils peuvent obtenir les coordonnées par l'entremise des unités de soins néonataux. Dans

certains programmes, la prophylaxie débute systématiquement en novembre ou en décembre. Dans d'autres, ce sont plutôt les laboratoires locaux ou le programme national de Surveillance et détection de virus des voies respiratoires (www.phac-aspc.gc.ca/bid-bmi/dsd-dsm/rvdi-divr/index-fra.php) qui déterminent le moment d'amorcer l'administration du palivizumab. L'organisation de cette seconde stratégie est plus compliquée que l'uniformisation des dates pour en entreprendre et en cesser l'administration, mais une récente étude canadienne a récemment démontré qu'elle permet d'en réduire les coûts.⁽⁸⁾

L'efficacité du palivizumab

Au tableau 1 sont résumés les résultats d'essais aléatoires et contrôlés (EAC) sur le palivizumab, qui indiquent une réduction d'environ 80 % des hospitalisations chez les nourrissons prématurés qui ne souffrent pas de maladie pulmonaire chronique de la prématurité (MPC), de 40 % chez ceux qui sont atteints d'une MPC et de 45 % chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale (CPC). Dans le sous-groupe de CPC atteint d'une cardiopathie cyanogène, l'efficacité du palivizumab n'était pas démontrée.⁽⁹⁻¹¹⁾

Les études d'observation démontrent l'efficacité du palivizumab dans « le monde réel », où les cliniciens décident avec les parents si l'enfant devrait recevoir le médicament et où l'adhérence est souvent plus faible que dans les EAC. Une récente analyse systématique contenait le résumé de 20 études d'observation sur le palivizumab. En général, les évaluations d'efficacité se situaient dans la plage prédite par les EAC.⁽¹²⁾ On constatait toutefois des exceptions puisque dans une étude, l'efficacité était plus élevée, tandis que dans deux autres, elle était plus faible. Ainsi, une étude menée en Corée rendait compte d'une efficacité très élevée de 82 % chez les enfants atteints d'une MPC.⁽¹³⁾ En revanche, une étude réalisée en Suède ne relevait aucune efficacité; 11 des 151 enfants atteints d'une MPC qui avaient reçu du palivizumab (7,3 %) avaient été hospitalisés pour le VRS, par rapport à trois des 44 enfants (6,8 %) qui n'en avaient pas reçu ($P=0,91$). Chez les nourrissons nés à moins de 33 semaines d'âge gestationnel (AG) n'ayant pas de MPC, les taux d'hospitalisation étaient de deux cas sur 75 (2,7 %) après la prise de palivizumab et de 22 cas sur 567 (3,9 %) sans la prise du médicament ($P=0,61$).⁽¹⁴⁾ Enfin, une étude effectuée au Japon ne relevait aucune efficacité, car les taux d'hospitalisation pour le VRS chez les nourrissons prématurés étaient de 39 cas sur 2 806 nourrissons (1,4 %) qui avaient pris du palivizumab et de 45 cas sur 3 496 nourrissons (1,3 %) qui n'en avaient pas pris, même si les tests de dépistage du VRS n'étaient pas généralisés.⁽¹⁵⁾

Puisqu'il existe de faux résultats négatifs au VRS en présence de palivizumab,⁽¹⁶⁾ l'efficacité du médicament est peut-être plus faible que ce que laissent croire les études.

TABLEAU 1

Sommaire des conclusions d'essais aléatoires et contrôlés sur l'efficacité du palivizumab pour prévenir les hospitalisations pour le virus respiratoire syncytial (VRS)

Groupe à risque	Exemples de risques comparatifs d'hospitalisations pour le VRS* (95 % IC)		Effet relatif (95 % IC)	Participants, n (études, n)	Qualité des preuves (GRADE)*	Commentaires
	Risque présumé	Risque correspondant				
	Sujets témoins	Palivizumab				
Nourrissons nés à moins de 36 semaines d'AG sans MPC qui ont moins de 6 mois au début de la saison du VRS – EAC (1998)(9)	81 sur 1 000	18 sur 1 000 (8 à 39)	RR 0,22 (0,1 à 0,48)	740 (1 étude)	++++ élevée	NSTI=16 (9 à 32)
Enfants ayant un diagnostic clinique de MPC qui ont reçu des stéroïdes, des bronchodilatateurs, des diurétiques ou des suppléments d'oxygène dans les 6 mois précédents et qui ont moins de 24 mois au début de la saison du VRS – EAC (1998)(9)	128 sur 1 000	78 sur 1 000 (51 à 122)	RR 0,62 (0,4 à 0,95)	762 (1 étude)	++++ élevée	NSTI=20 (10 à 198)
Enfants atteints d'une CPC importante sur le plan hémodynamique qui ont moins de 24 mois au début de la saison du VRS – EAC (2003)(10)	97 sur 1 000	53 sur 1 000 (36 à 80)	RR 0,55 (0,37 à 0,82)	1 287 (1 étude)	++++ élevée	NSTI=23 (95 % IC 14 à 66)
Enfants atteints de FK – EAC (2005)(11) [†]	11 sur 1 000	11 sur 1 000 (1 à 177)	RR 1,02 (0,06 à 16,09)	186 (1 étude)	++-- faible	

*Groupe de travail sur les catégories de preuves GRADE : Haute qualité : De nouvelles recherches sont très peu susceptibles de modifier la confiance à l'égard de l'évaluation de l'effet. Qualité modérée : De nouvelles recherches sont susceptibles d'avoir des répercussions importantes sur la confiance à l'égard de l'évaluation de l'effet et pourraient modifier cette évaluation. Faible qualité : De nouvelles recherches sont très susceptibles d'avoir des répercussions importantes sur la confiance à l'égard de l'évaluation de l'effet et sont susceptibles de modifier cette évaluation. Très faible qualité : Très grande incertitude envers l'évaluation. AG Âge gestationnel; CPC Cardiopathie congénitale; EAC Essai aléatoire et contrôlé; FK Fibrose kystique; MPC Maladie pulmonaire chronique de la prématurité; NSTI Nombre de sujets à traiter pour prévenir un cas [†]Publié seulement sous forme de résumé; bien des détails ne sont pas clairs

L'efficacité du palivizumab

Les rapports sur l'efficacité du palivizumab varient énormément, en grande partie à cause des évaluations disparates des avantages du médicament à court et à long terme.(17,18) Pour ce qui est de ses avantages à court terme, aucune donnée n'indique que le palivizumab prévient les hospitalisations à l'unité de soins intensifs ou les décès, ni que les infections par le VRS contractées malgré le traitement sont moins graves que chez les sujets témoins. Pour ce qui est des avantages à long terme, un EAC a révélé que le palivizumab administré aux nouveau-nés de 33 à 35 semaines d'AG non atteints d'une MPC permettait de réduire de 4,5 % à 1,8 % les jours de respiration sifflante déclarés par les parents avant l'âge d'un an ($P<0,001$; nombre de sujets à traiter = 38) et de 21 % à 11 % la respiration sifflante récurrente ($P=0,01$). (19)

Il faut administrer une prophylaxie à de nombreux nouveau-nés pour prévenir une seule hospitalisation (tableau 1), tandis que le coût de la prophylaxie d'un seul nouveau-né (environ 5 600 \$) est supérieur à celui d'une hospitalisation habituelle pour le VRS (de trois à quatre jours). Ainsi, compte tenu du peu de données probantes démontrant que le palivizumab prévient les évolutions graves, il est peu probable que ce médicament soit efficace chez les enfants prématurés ou atteints d'une MPC ou d'une CPC. Il ne le sera peut-être que dans les milieux où les hospitalisations pour le VRS sont extrêmement fréquentes et très coûteuses (chez les nourrissons inuits de l'île de Baffin, par exemple).(20)

LES DIFFICULTÉS LIÉES AU DÉPISTAGE DES ENFANTS LES PLUS À RISQUE

La CPC et la MPC

On observe des taux d'hospitalisation plus élevés, aux durées plus longues, ainsi qu'un plus grand nombre d'admissions à l'unité de soins intensifs chez les enfants infectés par le VRS qui sont atteints d'une CPC ou d'une MPC que chez les nourrissons à terme et en santé. Une recommandation courante consiste à donner du palivizumab

au début de la saison du VRS jusqu'à l'âge de 24 mois aux nourrissons lorsqu'ils sont atteints d'une CPC importante sur le plan hémodynamique ou qu'ils sont encore traités pour une MPC. Un seuil de 24 mois s'applique simplement parce que cet âge limite était utilisé dans les études originales.(9,10) Une étude réalisée en Suède a établi que seulement deux hospitalisations sur dix pour le VRS chez des enfants atteints d'une CPC se sont produites entre l'âge de un et deux ans,(21) tandis que dans une étude menée en Norvège, l'âge moyen d'hospitalisation était de 9,5 mois chez les enfants atteints d'une CPC.(22) Dans l'essai original sur les enfants atteints de CPC qui avaient pris du palivizumab, les hospitalisations des sujets témoins pour le VRS a reculé de 12 % chez les nourrissons de moins de six mois à 7 % chez ceux de six à 12 mois, puis à 4 % chez ceux de 12 à 24 mois.(10) Dans une étude prospective canadienne sur la CPC, les taux d'hospitalisation s'élevaient à 16 % avant l'âge de six mois ($n=42$), à 0 % entre l'âge de six et 12 mois ($n=26$), et à 1 % entre l'âge de 12 et 24 mois ($n=105$). (23) Dans une étude effectuée auprès d'enfants atteints de MPC inscrits au régime Medicaid, le taux d'hospitalisation pour le VRS (extrapolé à partir de l'incidence de bronchiolites) était évalué à 38,8 % jusqu'à l'âge d'un an (95 % IC 30,4 % à 49,0 %), à seulement 7,3 % (95 % IC 4,2 % à 11,9 %) entre un et deux ans, et à 1,3 % (95 % IC 0,2 % à 4,6 %) entre deux et trois ans.(24)

L'incidence d'hospitalisations pour le VRS, tirée d'études qui portaient sur les infections par le VRS démontrées chez des enfants atteints d'une CPC ou d'une MPC qui n'avaient pas reçu de palivizumab, est résumée aux figures 1 et 2.(9,10,13,21,23,25-33) Selon ces études, cette incidence correspondait à environ 10 % chez les nourrissons atteints d'une CPC et se situait entre 15 % et 20 % chez ceux atteints d'une MPC. Ces études comportent toutefois une limite : la plupart ont été effectuées dans les années 1990 et très peu ont été menées au sein de la population. Les nourrissons hospitalisés n'ont pas tous subi un test de dépistage du VRS, et la plupart des études ont été réalisées avant que les tests du VRS soient analysés

Figure 1) Pourcentage des hospitalisations pour un virus respiratoire syncytial (VRS) démontré chez des enfants atteints d'une cardiopathie congénitale qui n'avaient pas reçu de palivizumab, présent en fonction de la dernière année de collecte de données. En début d'étude, les enfants avaient jusqu'à 12 mois, (26) 24 mois (10, 21, 25, 27) ou 36 mois. (23) Dans l'étude menée en Suède, (26) le nombre d'enfants atteints d'une cardiopathie congénitale correspondait à une estimation.

par méthode de biologie moléculaire. Ainsi, il se peut que des hospitalisations pour le VRS n'aient été dépistées. Le traitement de la CPC et de la MPC a beaucoup progressé. Ainsi, les enfants qui en sont atteints sont maintenant moins malades que ceux nés dans les années 1990. Parallèlement, compte tenu de l'augmentation du taux de survie des nouveau-nés, on dénombre plus d'enfants atteints d'une grave CPC ou d'une grave MPC qui sont de santé fragile.

La prématurité sans MPC

Depuis l'homologation du palivizumab en 2002, la plupart des nourrissons canadiens nés avant 32 semaines d'AG qui n'étaient pas atteints d'une MPC se faisaient offrir une prophylaxie s'ils avaient moins de six mois au début de la saison du VRS. Les programmes prévoyaient une prophylaxie pour certains enfants nés jusqu'à 35 semaines et six jours d'AG qu'on jugeait plus à risque d'hospitalisation pour le VRS, généralement en fonction d'un système de pointage.(34) Même si le palivizumab est plus efficace chez les nourrissons prématurés en santé que chez ceux atteints d'une CPC ou d'une MPC, son utilisation a récemment été remise en question auprès de cette population,(35) en raison de l'information suivante :

- Même si les taux d'hospitalisation pour le VRS sont liés à l'AG, la différence entre les nourrissons prématurés sans MPC et les nourrissons à terme ne justifie pas l'utilisation systématique de palivizumab, sauf, peut-être, chez les nourrissons très prématurés. La figure 3(9,30,36-43) révèle des taux d'hospitalisation pour le VRS sans prise de palivizumab beaucoup plus faibles que chez les nourrissons atteints d'une CPC (figure 1) ou d'une MPC (figure 2). Même chez les nourrissons nés avant 30 semaines d'AG, les taux d'hospitalisation étaient inférieurs à 10 % dans toutes les études, sauf une.(37) Tout comme dans les figures 1 et 2, la principale limite de la figure 3 provient du fait que les observations de cas étaient incomplètes dans certaines études, mais cette limite s'applique probablement de la même façon à tous les AG.
- La néonatalogie a connu des progrès importants, si bien que les nourrissons sont désormais en meilleure santé et ont moins d'atteinte pulmonaire résiduelle que les nourrissons au même AG par le passé, qu'ils soient atteints ou non d'une MPC.
- Les parents de nourrissons à la santé fragile connaissent désormais mieux les principes de transmission des infections que

Figure 2) Incidence des hospitalisations pour un virus respiratoire syncytial (VRS) démontré sur 1 000 enfants atteints d'une maladie pulmonaire chronique de la prématurité qui n'avaient pas reçu de palivizumab, présente en fonction de l'âge au moment de l'étude. Les barres représentent des indices de confiance de 95 % (sauf la référence 29, pour laquelle les données brutes n'étaient pas fournies). Dans l'étude menée en Suède, (26) le nombre d'enfants atteints d'une maladie chronique de la prématurité correspondait à une estimation.

par les décennies passées. Les congés parentaux sont plus longs et moins de jeunes nourrissons sont placés en milieu de garde, où le risque d'acquisition du VRS est plus élevé.

Les nourrissons autochtones

Les chercheurs ont décrit de forts taux d'hospitalisation pour les IVRI dans des populations inuites isolées : 484 cas sur 1 000 nourrissons de moins de six mois en 1997 et 1998,(44) et 202 cas sur 1 000 nourrissons de moins de 12 mois en 2009 et 2010(45) dans la région de Qikiqtaaluk (Baffin), au Nunavut, ainsi que 590 cas sur 1 000 nourrissons de moins d'un an entre 2000 et 2004(46) et 389 cas sur 1 000 nourrissons en 2009 et 2010(45) dans la région de Kitikmeot, au Nunavut. Environ la moitié des IVRI sont attribuables au VRS. Le taux de complications est élevé chez les nourrissons des communautés du Grand Nord qui sont hospitalisés à cause d'une IVRI.(46) La morbidité liée à ces infections semble beaucoup plus faible chez les enfants autochtones qui ne sont pas inuits.

Il existe une controverse quant à l'intérêt d'administrer du palivizumab aux nourrissons inuits à terme qui habitent dans des communautés où l'incidence d'infections par le VRS est élevée. Pendant la saison du VRS de 2002, le palivizumab aurait suscité des économies chez les nourrissons à terme des communautés inuites de l'île de Baffin, où il faut évacuer les patients par avion pour les hospitaliser,(20) et les observations étaient similaires dans les mêmes communautés pendant la saison du VRS de 2009.(47) Il semble toutefois probable qu'à long terme, d'autres mesures seraient plus efficaces que le palivizumab pour réduire les IVRI, telles que l'amélioration des logements, la prévention de l'exposition à la fumée du tabac et l'utilisation optimale du vaccin antigrippal et d'autres vaccins.(48)

Les enfants immunodéprimés

Il n'y a pas de données populationnelles sur les enfants immunodéprimés, mais une maladie grave et une excrétion virale prolongée sont des risques bien connus.(49) Dans une étude du Programme canadien de surveillance pédiatrique réalisée entre 2010 et 2013,

Figure 3) Incidence des hospitalisations pour un virus respiratoire syncytial (VRS) démontrée sur 1 000 enfants prématurés non atteints d'une maladie pulmonaire chronique de la prématurité qui n'avaient pas reçu de palivizumab, présentée en fonction de l'âge gestationnel. Les barres représentent des indices de confiance de 95 %. Le test de dépistage du VRS n'avait pas été effectué dans 38 des 118 hospitalisations de la référence 36. *La limite supérieure des indices de confiance de 95 % est de 42,9.

le taux d'hospitalisation pour le VRS s'élevait à cinq cas sur 488 nourrissons (1,0 %) ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques et de 13 cas sur 274 nourrissons (4,7 %) ayant reçu une transplantation d'organe plein dans les deux ans suivant l'intervention, y compris deux décès et un enfant sous ventilation prolongée.(50) Les chercheurs soupçonnent une sous-déclaration des cas, et une étude de validation est en cours. La lymphopénie, le jeune âge et l'utilisation de corticoides semblent également être des facteurs de risque de grave infection par le VRS chez les enfants immunodéprimés.(35)

Les enfants ayant une obstruction des voies respiratoires supérieures ou une maladie pulmonaire non liée à la prématurité

Le risque d'hospitalisation pour le VRS est plus élevé, mais mal quantifié chez les enfants présentant une atteinte neuromusculaire, un problème d'inhalation récurrente, des malformations pulmonaires, des troubles des voies respiratoires supérieures comme le syndrome de Pierre Robin ou des problèmes de santé exigeant une trachéotomie ou une ventilation mécanique non invasive. Les résultats de deux petites études(11,51) et d'une grande étude(52) sur le palivizumab chez des enfants atteints de fibrose kystique n'étaient pas concluants. Les taux d'hospitalisation pour le VRS étaient bas.

Les enfants atteints du syndrome de Down

Une étude non populationnelle a établi que 39 enfants atteints du syndrome de Down sur 395 (9,9 %) ont été hospitalisés pour le VRS avant l'âge de deux ans, à un âge médian de six mois, les taux s'élevant à 7,6 % chez les nourrissons à terme sans CPC, à 9,4 % chez les nourrissons prématurés et à 11,9 % chez ceux atteints d'une CPC.(53) On ne constatait aucune augmentation du risque de respiration sifflante récurrente chez les enfants hospitalisés pour une infection par le VRS.(54) Les décisions d'administrer une prophylaxie sont compliquées par le fait qu'une autre étude

indiquait un âge médian beaucoup plus avancé (1,3 an) au moment de l'hospitalisation pour le VRS chez les nourrissons atteints du syndrome de Down.(55) Selon une étude canadienne, seul un petit nombre d'infections se déclaraient chez les enfants atteints du syndrome de Down ayant reçu du palivizumab.(56)

La pharmacocinétique du palivizumab

Le taux de palivizumab qui est postulé prévenir une hospitalisation pour le VRS repose sur le fait qu'une concentration résiduelle de 25 mg/mL à 30 mg/mL réduisait les titres de VRS de 99 %, en moyenne, dans les poumons de sigmodons.(57) Ces titres viraux étaient tous réduits de 99 % à une concentration de 40 mg/mL.(58) Des doses plus faibles, des doses moins fréquentes ou un moins grand nombre de doses totales peuvent protéger les enfants tout au long de la saison du VRS,(59) parce que la concentration résiduelle demeure supérieure à 40 mg/mL plus de 30 jours après la troisième dose.(60,61) Une récente étude a démontré que seulement quatre doses suffisent pour maintenir une concentration thérapeutique présumée de 30 mg/mL à 40 mg/mL pendant toute la saison habituelle du VRS, pourvu que les deuxième, troisième et quatrième doses soient administrées à 38 jours d'intervalle plutôt que 30.(62) Une concentration résiduelle plus faible que 30 mg/mL à 40 mg/mL pourrait même suffire. Compte tenu de cette prémisse, le programme britanno-colombien prévoit moins de cinq doses. Un maximum de trois doses est administré aux nourrissons nés entre 29 et 34 semaines d'AG sans MPC, et aucune hospitalisation pour le VRS n'a été déclarée plus de 35 jours après la troisième dose chez 514 nourrissons sur quatre saisons du VRS.(63) Un maximum de quatre doses est administré aux nouveau-nés à plus haut risque, et seulement deux hospitalisations ont été déclarées plus de 35 jours après la quatrième dose chez 666 nourrissons sur deux saisons du VRS.(64)

RECOMMANDATIONS

Une bonne hygiène des mains à la maison et l'évitement du contact des enfants à haut risque avec des personnes atteintes d'une infection des voies respiratoires, dans la mesure du possible, demeurent essentiels pour prévenir le VRS. Il faut également encourager l'allaitement et éviter l'exposition à la fumée de cigarette. Puisque l'efficacité du palivizumab est de moins de 50 % dans les groupes à plus haut risque (atteints de MPC ou de CPC) et que la plupart des hospitalisations s'observent chez des nourrissons à terme et en santé, il faudrait donner plus de formation sur ces stratégies de prévention.

L'utilisation de palivizumab dans les différents groupes à risque

- Les enfants atteints d'une **CPC** importante sur le plan hémodynamique ou d'une **MPC** (définie comme un besoin d'oxygène à 36 semaines d'AG) et qui ont un besoin constant de diurétiques, de bronchodilatateurs, de stéroïdes ou de suppléments d'oxygène devraient recevoir du palivizumab s'ils ont moins de 12 mois au début de la saison du VRS. Puisque l'incidence de VRS diminue entre l'âge de un et deux ans, le palivizumab n'est pas indiqué pour les nourrissons atteints d'une CPC ni pour la majorité des nourrissons ayant une MPC (à l'exception de ceux qui sont toujours sous oxygénothérapie ou qui en ont été sevrés au cours des trois mois précédents) pendant la deuxième saison du VRS.
- Il est raisonnable (mais non essentiel) d'administrer du palivizumab aux **nourrissons prématurés sans MPC** nés avant 30 semaines et 0 jour d'AG qui ont moins de six mois au début de la saison du VRS. Les taux d'hospitalisation pour le VRS sont toujours de 7 % ou moins chez les nourrissons nés après 30 semaines et 0 jour d'AG (figure 3), soit un nombre minimal de 18 nourrissons à traiter (90 doses de palivizumab pour prévenir une hospitalisation attribuable au VRS) si on postule une efficacité de 80 % et l'administration de cinq doses par nourrisson. Par conséquent, il ne faut pas prescrire de palivizumab à ce groupe de nourrissons.
- Les nourrissons des collectivités éloignées qui devraient être transportés par avion pour être hospitalisés, qui sont nés avant 36 semaines et 0 jour d'AG et qui ont moins de six mois au début de la saison du VRS devraient recevoir du palivizumab. On ne sait pas si cette recommandation devrait s'appliquer seulement aux nourrissons inuits, à tous les nourrissons autochtones ou à tous les nourrissons des collectivités éloignées. Pour prendre cette décision, il faut tenir compte de l'incidence d'hospitalisations pour le VRS dans la collectivité éloignée en question au cours des années précédentes. Un problème pratique subsiste toutefois : le début et la durée de la saison du VRS sont imprévisibles dans le Grand Nord. Une solution logique consisterait à retarder l'administration de palivizumab jusqu'à ce que le VRS soit décelé dans le Grand Nord, ce qui s'associerait toutefois au risque que la propagation soit déjà bien entamée. Pendant la saison du VRS, on peut envisager d'administrer du palivizumab **aux nourrissons inuits à terme** jusqu'à l'âge de six mois s'ils habitent dans une communauté où les taux d'hospitalisation pour le VRS sont constamment élevés. Cependant, la priorité consiste d'abord à administrer du palivizumab aux nourrissons prématurés ou atteints d'une MPC ou d'une CPC.
- Les enfants immunodéprimés, ayant le syndrome de Down, la fibrose kystique, une obstruction des voies respiratoires supérieures ou une maladie pulmonaire chronique autre qu'une MPC ne devraient pas recevoir du palivizumab systématiquement. Cependant, on peut envisager une

prophylaxie chez les enfants de moins de 24 mois qui sont sous oxygénothérapie à domicile, qui ont été hospitalisés pendant une période prolongée en raison d'une grave maladie pulmonaire ou qui sont profondément immunodéprimés.

- Il n'est pas recommandé de continuer d'administrer du palivizumab tous les mois aux enfants hospitalisés à cause d'une **infection par le VRS qui s'est déclarée malgré le traitement**. Il n'est pas courant d'observer plus d'une infection par le VRS pendant une même saison. Même si la monographie du produit le recommande, le nombre de sujets à traiter est incontestablement très élevé si on poursuit le traitement au palivizumab après une infection par le VRS.

L'optimisation du programme

Pour optimiser le processus de mise en œuvre de ces recommandations de la manière la plus efficace possible, chaque région sociosanitaire devrait s'assurer que les dispensateurs de soins qui administrent le palivizumab sont prêts à surveiller et à traiter l'anaphylaxie. Des cliniques bien organisées pour administrer le palivizumab permettent également de réduire le gaspillage du médicament.

- Chez les nourrissons admissibles qui obtiennent leur premier congé à domicile pendant la saison du VRS, il faut amorcer le palivizumab juste avant le congé. Il ne faut toutefois pas utiliser ce médicament avant le congé pour prévenir le VRS d'origine nosocomiale, car c'est une stratégie coûteuse qui n'est pas recommandée.
- Les programmes devraient prévoir l'administration d'un maximum de trois à cinq doses, quatre doses étant probablement suffisantes dans tous les groupes à risque si le palivizumab est administré seulement en présence de VRS actif dans la collectivité, particulièrement si les deuxième, troisième et quatrième doses sont administrées à 38 jours d'intervalle.
- Aucune donnée ne soutient l'administration de plus de cinq doses de palivizumab au cours d'une saison du VRS, l'administration à un enfant de plus de 24 mois au début de la saison du VRS ou son utilisation comme traitement du VRS.

Le bilan annuel du programme

Un groupe d'experts devrait se réunir tous les ans dans chaque province et chaque territoire pour analyser les directives et les résultats cliniques du programme sur le palivizumab. Les personnes qui y siègent ne devraient pas être en conflits d'intérêts, y compris posséder des subventions de recherche de la société pharmaceutique qui fabrique le palivizumab, participer à un bureau de conférenciers de cette société ou entretenir des liens financiers avec elle.

REMERCIEMENTS : Le comité des soins aigus, le comité de la pédiatrie communautaire et le comité d'étude du fœtus et du nouveau-né de la Société canadienne de pédiatrie ont révisé le présent document de principes.

RÉFÉRENCES

1. Tan B; Société canadienne de pédiatrie, comité des maladies infectieuses et d'immunisation. Le palivizumab et l'immunoglobuline spécifique contre le virus respiratoire syncytial par voie intraveineuse en prophylaxie chez les nourrissons à haut risque. *Paediatr Child Health* 1999;4(7):483-9.
2. Langley JM; Société canadienne de pédiatrie, comité des maladies infectieuses et d'immunisation. L'utilisation du palivizumab chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale. *Paediatr Child Health* 2003;8(10):634-6.
3. Sampson L; Société canadienne de pédiatrie, comité des maladies infectieuses et d'immunisation. La prévention de l'infection par le virus respiratoire syncytial. *Paediatr Child Health* 2009;14(8):527-32.

4. Robinson JL; Société canadienne de pédiatrie, comité des maladies infectieuses et d'immunisation. La prévention des infections par le virus respiratoire syncytial. *Paediatr Child Health* 2011;16(8):489-90.
5. Jefferson T, Del Mar C, Dooley L et coll. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD006207.
6. Mitchell I, Paes BA, Li A, Lanctôt KL; the CARESS investigators. CARESS: The Canadian Registry of Palivizumab. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(8):651-5.
7. Zaaier HL, Vandenbroucke-Grauls CM, Franssen EJ. Optimum dosage regimen of palivizumab? *Ther Drug Monit* 2002;24(3):444-5.
8. Paes BA, Craig C, Pigott W, Latchman A. Seasonal respiratory syncytial virus prophylaxis based on predetermined dates versus regional surveillance data. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(9):e360-4.
9. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102(3):531-7.
10. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC et coll. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant heart disease. *J Pediatr* 2003;143(4):532-40.
11. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha I. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(5):CD007743.
12. Homaira N, Rawlinson W, Snelling TL, Jaffe A. Effectiveness of palivizumab in preventing RSV hospitalization in high risk children: A real-world perspective. *Int J Pediatr* 2014;2014:571609.
13. Chang SG, Park MS, Yu JE. Outcomes of palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus infection in preterm children with bronchopulmonary dysplasia at a single hospital in Korea from 2005 to 2009. *J Korean Med Sci* 2010;25(2):251-6.
14. Henckel E, Luthander J, Berggren E et coll. Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(1):27-31.
15. Kusuda S, Koizumi T, Sakai T, Fujimura M, Nishida H, Togari H. Results of clinical surveillance during the Japanese first palivizumab season in 2002-2003. *Pediatr Int* 2006;48(4):362-8.
16. Deming DJ, Patel N, McCarthy MP, Mishra L, Shapiro AM, Suzich JA. Potential for palivizumab interference with commercially available antibody-antigen based respiratory syncytial virus diagnostic assays. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(10):1144-6.
17. Smart KA, Lanctôt KL, Paes BA. The cost effectiveness of palivizumab: A systematic review of the evidence. *J Med Econ* 2010;13(3):453-63.
18. Hampf C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165(6):498-505.
19. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL et coll. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *New Engl J Med* 2013;368(19):1791-9.
20. Tam DY, Banerji A, Paes BA, Hui C, Tarride JE, Lanctôt KL. The cost effectiveness of palivizumab in term Inuit infants in the Eastern Canadian Arctic. *J Med Econ* 2009;12(4):361-70.
21. Duppenhaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, Pfammatter JP, Aebi C. Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalisations in haemodynamically significant congenital heart disease. *Arch Dis Child* 2004;89(10):961-5.
22. Meberg A, Bruu AL. Respiratory syncytial virus infections in congenital heart defects – hospitalizations and costs. *Acta Paediatr* 2006;95(4):404-6.
23. Wang EE, Law BJ, Robinson JL et coll. PICNIC (Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada) study of the role of age and respiratory syncytial virus neutralizing antibody on respiratory syncytial virus illness in patients with underlying heart or lung disease. *Pediatrics* 1997;99(3):E9.
24. Boyce TG, Mellen BG, Mitchell EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000;137(6):865-70.
25. Simões EA, Sondheimer HM, Top FH Jr et coll. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. *J Pediatr* 1998;133(4):492-9.
26. Eriksson M, Bennet R, Rotzén-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(5):593-8.
27. Medrano López C, García-Guereta L; CIVIC Study Group. Community-acquired respiratory infections in young children with congenital heart diseases in the palivizumab era: The Spanish 4-season civic epidemiologic study. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(12):1077-82.
28. Thomas M, Bedford-Russell A, Sharland M. Hospitalisation for RSV infection in ex-preterm infants: Implications for use of RSV immune globulin. *Arch Dis Child* 2000;83(2):122-7.
29. Berner R, Schworer F, Schumacher RF, Meder M, Forster J. Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German paediatric hospital from 1988 to 1999. *Eur J Pediatr* 2001;160(9):541-7.
30. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J; IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(9):823-7.
31. The PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997;99(1):93-9.
32. Greenough A, Cox S, Alexander J et coll. Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 2001;85(6):463-8.
33. Rietveld E, Vergouwe Y, Steyerberg EW et coll. Hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children: Development of a clinical prediction rule. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(3):201-7.
34. Paes B, Steele S, Janes M, Pinelli J. Risk-Scoring Tool for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants born at 33-35 completed weeks' gestational age in Canada. *Curr Med Res Opin* 2009;25(7):1585-91.
35. Comité des maladies infectieuses et comité des directives sur la bronchiolite de l'American Academy of Pediatrics. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134(2):415-20.
36. Park HW, Lee BS, Kim AR et coll. Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in infants born at less than thirty-five weeks of gestational age. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(8):e99-104.
37. Grimaldi M, Gouyon B, Sagot P et coll. Palivizumab efficacy in preterm infants with gestational age < or = 30 weeks without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(3):189-92.
38. Resch B, Pasnocht A, Gusenleitner W, Müller W. Rehospitalisations for respiratory disease and respiratory syncytial virus infection in preterm infants of 29-36 weeks gestational age. *J Infect* 2005;50(5):397-403.
39. Lacaze-Masmoniel T, Truffert P, Pinquier D et coll. Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch Dis Child* 2004;89(6):562-7.
40. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J et coll. FLIP-2 Study: Risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(9):788-93.
41. Wegner S, Vann JJ, Liu G et coll. Direct cost analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: Evidence from the North Carolina Medicaid Program. *Pediatrics* 2004;114(6):1612-9.
42. Ambrose CS, Anderson EJ, Simões EA et coll. Respiratory syncytial virus disease in preterm infants in the U.S. born at 32-35 weeks gestation not receiving immunoprophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(6):576-82.
43. Mitchell I, Tough S, Gillis L, Majaesic C. Beyond randomized controlled trials: A "real life" experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(12):1167-74.
44. Banerji A, Bell A, Mills EL et coll. Lower respiratory tract infections in Inuit infants on Baffin Island. *CMAJ* 2001;164(13):1847-50.
45. Banerji A, Panzov V, Robinson J, Young M, Ng K, Mamdani M. The cost of lower respiratory tract infections hospital admissions in the Canadian Arctic. *Int J Circumpolar Health* 2013;72.

46. Young M, Kandola K, Mitchell R, Leamon A. Hospital admission rates for lower respiratory tract infections in infants in the Northwest Territories and Kitikmeot region of Nunavut between 2000 and 2004. *Paediatr Child Health* 2007;12(7):563-6.
47. Banerji A, Young M, Bisson D et coll. Is an ounce of palivizumab worth a pound of cure? [résumé] *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010;21:189.
48. Banerji A, Greenberg D, White LF et coll. Risk factors and viruses associated with hospitalization due to lower respiratory tract infections in Canadian Inuit children: A case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(8):697-701.
49. El Saleeby CM, Somes GW, DeVincenzo JP, Gaur AH. Risk factors for severe respiratory syncytial virus disease in children with cancer: The importance of lymphopenia and young age. *Pediatrics* 2008;121(2):235-43.
50. Robinson JL, Grenier D, MacLusky I, Allen UD. Respiratory syncytial virus infections in paediatric transplant recipients: A Canadian Paediatric Surveillance Program study. *Pediatr Transplant* 2015;19(6):659-62.
51. Giebels K, Marcotte JE, Podoba J et coll. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43(2):169-74.
52. Winterstein AG, Eworuke E, Xu D, Schuler P. Palivizumab immunoprophylaxis effectiveness in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2013;48(9):874-84.
53. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME et coll. Down syndrome: A novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis – a prospective birth-cohort study. *Pediatrics* 2007;120(4):e1076-81.
54. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME et coll. High incidence of recurrent wheeze in children with Down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(1):39-42.
55. Megged O, Schlesinger Y. Down syndrome and respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(7):672-3.
56. Paes B, Mitchell I, Yi H, Li A, Lanctôt KL; CARESS Investigators. Hospitalization for respiratory syncytial virus illness in Down syndrome following prophylaxis with palivizumab. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(2):e29-33.
57. Johnson S, Oliver C, Prince GA et coll. 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(5):1215-24.
58. Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T et coll. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia: MEDI-493 Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(2):110-5.
59. Zaaijer HL, Vandenbroucke-Grauls CM, Franssen EJ. Optimum dosage regimen of palivizumab? *Ther Drug Monit* 2002;24:444-5.
60. Robbie GJ, Zhao L, Mondick J, Losonsky G, Roskos LK. Population pharmacokinetics of palivizumab, a humanized anti-respiratory syncytial virus antibody, in adults and children. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56(9):4927-36.
61. Solimano A, Kwan E. Revisiting palivizumab (PVZ) dosing recommendations based on published pharmacokinetics data. [Communication 4350.8]. Congrès des Pediatric Academic Societies. Boston, du 28 avril au 1^{er} mai 2012.
62. Gutfraind A, Galvani AP, Meyers LA. Efficacy and optimization of palivizumab injection regimens against respiratory syncytial virus infection. *JAMA Pediatr* 2015;169(4):341-8.
63. Solimano A, Eastman P, Butler A, Taylor R, MacRae S. Three seasonal palivizumab doses over four seasons is perfectly adequate RSV prophylaxis for moderate risk infants. [Communication 4159.437]. Congrès des Pediatric Academic Societies. San Diego, du 25 au 28 avril 2015.
64. Solimano A, Eastman P, Butler A et coll. The approval of four seasonal palivizumab doses provides cost-effective protection in infants at high risk of RSV admission during the five-month British Columbia season – A multi-season analysis. [Communication 4159.436]. Congrès des Pediatric Academic Societies. San Diego, du 25 au 28 avril 2015.

COMITÉ DES MALADIES INFECTIEUSES ET D'IMMUNISATION DE LA SCP

Membres : Natalie A Bridger MD; Jane C Finlay MD (membre sortante); Susanna Martin MD (représentante du conseil); Jane C McDonald MD; Heather Onyett MD; Joan L Robinson MD (présidente); Marina Salvadori MD (membre sortante); Otto G Vanderkooi MD

Conseillère : Noni E MacDonald MD

Représentants : Upton D Allen MBBS, Groupe de recherche canadien sur le sida chez les enfants; Tobey Audcent MD, Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages, Agence de la santé publique du Canada; Carrie Byington MD, comité des maladies infectieuses, American Academy of Pediatrics; Charles PS Hui, Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages, Agence de la santé publique du Canada; Nicole Le Saux MD, Programme canadien de surveillance active de l'immunisation (IMPACT); Dorothy L Moore MD, Comité consultatif national de l'immunisation; Nancy Scott-Thomas MD, Le Collège des médecins de famille du Canada; John S Spika MD, Agence de la santé publique du Canada

Auteurs principales : Joan L Robinson MD et Nicole Le Saux MD

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 points de pratique de la Société canadienne de pédiatrie sont révisés régulièrement. Les documents de principes retirés sont supprimés du site Web. Consultez la zone *Documents de principes* du site Web de la SCP (www.cps.ca) pour en obtenir la version complète à jour.