

# Traitements de la bronchiolite à VRS : place du palivizumab

Évaluation  
thérapeutique

Éditorial

Évaluation clinique

Évaluation pharmaco-économique

## Résumé

La bronchiolite est une infection virale aiguë des petites voies aériennes qui atteint le nourrisson de moins de 2 ans, due dans 50 à 70 % des cas au virus respiratoire syncytial (VRS).

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus à ARN dont protéines F et G de l'enveloppe induisent la formation d'anticorps neutralisants. Chez le nourrisson, l'immaturation du système immunitaire et la présence d'anticorps maternels réduisent la production d'anticorps neutralisants. Ainsi, le nourrisson se réinfecte et l'effet protecteur n'est obtenu qu'au prix de multiples infections répétées. La transmission du VRS se fait principalement par les sécrétions respiratoires contaminées. Le VRS est à l'origine d'épidémies automno-hivernales annuelles, dont le début se situe en octobre-novembre et dont l'évolution s'étend sur une durée moyenne de 5 à 6 mois. D'autres virus respiratoires peuvent provoquer une bronchiolite chez le jeune nourrisson.

La bronchiolite est dans la grande majorité des cas bénigne. Mais des formes sévères, avec détresse respiratoire, importante polypnée, tachycardie, signes de lutte respiratoire, cyanose, sueurs, voire en dessous de l'âge de trois mois mort subite du nourrisson, peuvent survenir, notamment chez des enfants présentant des facteurs de risque. Ces facteurs sont la prématurité (âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée), un antécédent familial d'asthme, le tabagisme maternel et la vie en collectivité augmentent le risque de survenue de bronchiolite.

La prise en charge d'une bronchiolite aiguë du nourrisson est essentiellement symptomatique (nutrition entérale ou parentérale, kinésithérapie, couchage en position proclive dorsal à 30°, la tête en légère extension).

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement médicamenteux symptomatique (bronchodilatateurs bêta-2 adrénergiques, corticoïdes par voie générale ou pulmonaire) ou curatif (ribavirine par nébulisation, interféron alfa-2a, immunoglobulines IV polyvalentes) réellement efficace sur le VRS. Les mesures préventives sont donc essentielles : éducation de l'entourage du patient, lavage des mains... Le développement d'un vaccin est difficile car les capacités du petit enfant à développer une réponse immunitaire sont limitées. De plus, la présence d'anticorps maternels neutralisants est susceptible d'atténuer la réponse immune active. Les immunoglobulines intraveineuses dirigées contre le VRS ont été testées et se sont révélées efficaces sur l'incidence de l'infection à VRS et sa gravité, en diminuant le nombre d'hospitalisations et leur durée. Elles ne sont pas commercialisées en France.

La prévention des enfants à risque par un anticorps monoclonal anti VRS - le palivizumab (SYNAGIS®, lyophilisat à 50 mg et 100 mg) - suscite donc beaucoup d'intérêt. Le palivizumab reconnaît la glycoprotéine de fusion F du VRS et inhibe ainsi la fusion avec les cellules de l'hôte, et neutralise l'activité virale. Des doses mensuelles de 15 mg/kg par voie IM (ou IV) de palivizumab permettent de maintenir les concentrations sanguines sensiblement au dessus de 40 µg/ml, concentration optimale nécessaire pour que le VRS puisse être neutralisé dans le cadre d'une prophylaxie. Les concentrations sanguines maximales sont obtenues au bout de deux jours et les taux demeurent à 1 mois supérieur aux concentrations cibles.

L'évaluation clinique du palivizumab repose sur un seul essai contrôlé, contre *placebo*, et multicentrique, mené chez 1 502 enfants à haut risque d'infection à VRS (enfants prématurés, enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire, exempts de cardiopathies) : l'étude IMPACT. Cette étude a mis en évidence une réduction globale de 55 % du taux d'hospitalisation liée au VRS dans le groupe palivizumab ainsi qu'une réduction de 42 % de la durée d'hospitalisation.

En France, le palivizumab bénéficie d'une AMM européenne (13-8-1999) et est commercialisé depuis septembre 2000. Il est indiqué dans la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS, ou chez les enfants de moins de 2 ans qui ont nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois. Un consensus établi par quatre sociétés savantes, a restreint les indications de l'AMM du palivizumab, définissant des recommandations d'utilisation.

Les analyses pharmaco-économiques sont encore insuffisantes pour établir des conclusions définitives sur l'intérêt de la prophylaxie par le palivizumab.

**Mots clés :** Anticorps, bronchiolite, immunoglobuline, palivizumab, prématuré, prophylaxie, revue, VRS.

# Traitements de la bronchiolite à VRS : place du palivizumab Éditorial

## BRONCHIOLITE À VRS : UNE ÉPIDÉMIOLOGIE NÉCESSAIRE

La bronchiolite à VRS est une des premières causes d'hospitalisation en pédiatrie. Dans les services de pédiatrie générale, elle représente jusqu'à 50 % du total des hospitalisations en période épidémique. Il en est de la bronchiolite à VRS comme de toutes les maladies infectieuses infantiles : elles sont fréquentes, la mortalité est faible, elles sont considérées comme inévitables et les formes bénignes sont fréquentes et ne conduisent à aucune hospitalisation. Il existe donc un risque de normalisation, comme pour la plupart des maladies infantiles, avec sa conséquence évidente : une méconnaissance de l'épidémiologie.

L'importance de la bronchiolite à VRS est mal appréciée en France en l'absence de réseau de surveillance national, comme il existe, même incomplet, en Angleterre ou en Hollande, où les cas identifiés sont regroupés. Au cours des années 90, un réseau de surveillance hospitalière des bronchiolites a été créé à l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris. Il a montré que le pic en région parisienne était stable d'une année à l'autre, avec un maximum en décembre et une décroissance rapide entre janvier et février. Même si l'étiologie n'est pas précisée, il s'agit avant tout de VRS, les adénovirus et virus para-influenza étant étalés dans le temps, plus tardifs et moins souvent à l'origine de bronchiolites. Il est souhaitable que le réseau de surveillance soit développé et étendu aux autres régions, puis aux enfants non hospitalisés, avec des enquêtes étiologiques appropriées.

Mais nous manquons d'une vision globale des populations à risque. Les principales enquêtes hospitalières portant sur les formes graves et la mortalité ont été conduites aux USA et dans d'autres pays européens. Il est admis par tous que les anciens prématurés, en particulier ceux qui sont porteurs de cardiopathie congénitale ou de bronchodysplasie, constituent la population à risque la plus importante. Mais alors qu'une prévention devient possible, les enquêtes régionales françaises font défaut. Les pics épidémiques variant légèrement d'une région à l'autre, il est indispensable de déterminer localement les périodes à risque de VRS. D'autre part, on manque d'informations sur les pathologies respiratoires graves chez ces prématurés. Quel est le poids exact du VRS ? Quelle est l'importance du virus grippal, moins facile à mettre en évidence, mais pour lequel un vaccin efficace existe ?

La commercialisation d'un anticorps monoclonal anti-VRS vient nettement souligner le manque de données épidémiologiques précises. L'autorisation de mise sur le marché a été donnée sur la base d'une seule étude menée en Amérique du Nord et en Angleterre pendant une seule saison épidémique. Cette étude a montré une efficacité du palivizumab supérieure à la prophylaxie par immunoglobulines testée les années précédentes. Il est possible que l'amélioration de la prise en charge précoce de l'infection et l'éducation de l'entourage ait joué, mais malgré des critiques possibles sur le plan méthodologique, le médicament a été considéré comme actif par les autorités sanitaires et les sociétés savantes et a été mis sur le marché (et bénéficie aussi d'un remboursement, selon des conditions bien définies en France).

Mais son efficacité n'est pas spectaculaire : les hospitalisations pour infections à VRS diminuent, mais ne disparaissent pas. D'autre part, dans ces groupes à risque, les hospitalisations pour d'autres pathologies restent à un taux important. Le coût considérable de cette prophylaxie, que les laboratoires expliquent par des contraintes de recherche et de fabrication, rend nécessaires les études pharmaco-économiques. La cohorte d'enfants prophylactisés en 1999-2000 en France montre un taux d'hospitalisation pour infection à VRS de 7,6 %, mais il n'existe pas de groupe témoin. Quel est le taux d'hospitalisation pour VRS chez les prématurés non bronchodysplasiques selon l'âge réel ou corrigé et la saison ? Des cohortes existent en France mais ne sont pas exploitées.

Les restrictions d'emploi édictées par les autorités, en accord avec les sociétés savantes concernées, sont importantes pour des raisons économiques évidentes. C'est parce que le palivizumab semble efficace mais qu'il est trop cher qu'il faut continuer les études sur la bronchiolite à VRS. La première nécessité est de considérer l'épidémiologie locorégionale. Il n'est pas certain que les limites de l'épidémie soient les mêmes à Paris et dans le reste de la France : des résultats partiels et incomplets montrent que ce n'est probablement pas le cas. D'autre part, la définition des groupes à risque doit être revue à la lumière d'une meilleure épidémiologie : les estimations d'économies réalisées avec le palivizumab varient du simple au triple selon les études. Enfin et surtout, le VRS n'est pas seul en cause dans les pathologies respiratoires de l'ancien prématuré : en particulier, les études manquent sur la grippe et les autres virus respiratoires. C'est donc une épidémiologie globale qui nous manque pour pouvoir envisager la place des prophylaxies médicamenteuses existantes et à venir.

Pr Dominique Gendrel  
Fédération Pédiatrie et Néonatalogie  
Hôpital Saint Vincent de Paul AP-HP

# Traitements de la bronchiolite à VRS : place du palivizumab Évaluation clinique

Emmanuelle Radideau<sup>1</sup>, Brigitte Fauroux<sup>2</sup> et la participation du Comité de rédaction

1 Hôpital Armand Trousseau (Paris) - Service Pharmacie

2 Hôpital Armand Trousseau (Paris) - Service de pneumologie de l'enfant

Remerciements : Bertrand Chevallier (Boulogne Billancourt), Dominique Gendrel (Paris), Georges Teyssier (St Étienne)

## Généralités : la bronchiolite à VRS

### Introduction

La bronchiolite est une infection virale aiguë des petites voies aériennes qui atteint le nourrisson de moins de 2 ans. Dans les pays industrialisés, les bronchiolites aiguës sont la cause la plus fréquente des affections des voies respiratoires basses chez le nourrisson de moins de 2 ans. Elles sont dues dans 50 à 70 % des cas au virus respiratoire syncytial (VRS) (17, 21). Deux nourrissons sur trois sont infectés par le VRS avant l'âge de 12 mois, et tous sont infectés avant l'âge de 2 ans. Un tiers des enfants font une infection des voies aériennes inférieures et 1 à 2 % d'entre eux sont hospitalisés (9, 44). La bronchiolite à VRS est une pathologie bénigne, excepté dans certains groupes à risque tels que les prématurés, les enfants ayant une dysplasie bronchopulmonaire (DBP), une cardiopathie, ou un déficit immunitaire. Ainsi, le taux d'hospitalisation pour infection à VRS est multiplié par 10 chez le prématuré ou chez le nourrisson atteint de DBP (9).

Selon une étude canadienne, 25 à 36 % des enfants hospitalisés pour infection à VRS avec des antécédents de prématurité, de maladie cardiaque ou de pathologie respiratoire, devront être admis dans une unité de soins intensifs, 18 à 25 % d'entre eux nécessiteront une assistance respiratoire (9). Les décès au cours des bronchiolites aiguës sont rares dans les pays industrialisés (21). Aux États-Unis, ce taux varie de 0,5 à 3,5 % (28). En terme de pronostic à long terme, une bronchiolite à VRS représente un facteur de risque pour le développement d'un asthme, surtout chez des enfants ayant des antécédents familiaux d'atopie ou d'asthme, et peut aggraver une pathologie respiratoire existante (19).

Au regard de ces données, la bronchiolite constitue un véritable problème de santé publique.

A l'heure actuelle, il n'existe ni traitement curatif actif sur le VRS, ni vaccin.

La recherche s'est donc orientée vers sa prévention.

En France, le palivizumab (SYNAGIS®) a été mis à disposition du corps médical en 1999 par le biais d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU de cohorte), puis à une autorisation de mise sur le marché européenne (13-8-1999). Il est commercialisé depuis septembre 2000.

Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui confère une immunité passive et qui est indiqué dans la prévention des infections respiratoires dues au VRS.

Le palivizumab est un médicament innovant, dont le coût est important. Son utilisation doit être réservée aux groupes à risque chez lesquels l'incidence de l'infection à VRS est plus élevée et la maladie plus sévère.

### Virus respiratoire syncytial (VRS)

#### *En bref*

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus à ARN dont l'enveloppe lipoprotéique porte des spicules - glycoprotéines G (attachement) et F (fusion) - qui jouent un rôle essentiel dans l'infection et l'immunité. Seules les protéines F et G induisent la formation d'anticorps neutralisants. Ces derniers jouent un rôle effectif dans la protection. L'immunité cellulaire implique les lymphocytes T cytotoxiques et les lymphocytes auxiliaires. Ces réponses cellulaires sont essentielles pour la guérison d'une infection à VRS. Chez le nourrisson, l'immaturité du système immunitaire et la présence d'anticorps maternels réduisent la production d'anticorps neutralisants ; la réponse cytotoxique est également diminuée. Ainsi, le nourrisson se réinfecte et l'effet protecteur n'est obtenu qu'au prix de multiples infections répétées.

## ■ Fiche d'identité (13)

Les virions ont l'aspect de particules grossièrement sphériques, de taille moyenne de 100 à 300 nm (13, 20).

- **Famille** : *Paramyxoviridae*.

- **Genre** : Pneumovirus.

- **Acide nucléique** : acide ribonucléoprotéique (ARN) linéaire, simple brin, non segmenté, à polarité négative, de 15 000 nucléotides environ, qui code pour 10 protéines.

- **Nucléocapside** : hélicoïdale.

- **Enveloppe lipoprotéique** couverte de spicules, formés par les glycoprotéines G (attachement) et F (fusion).

- **Perte du pouvoir infectieux du virus isolé** :

- . à la chaleur : en quelques minutes à 56°C, en quelques heures à 37°C,
- . en milieu acide ou alcalin,
- . après congélation - décongélation,
- . après dessiccation,
- . sous l'action de solvants organiques (éther, formol, anti-septiques, ...).

## ■ Propriétés antigéniques (9, 13, 20)

### 1. Immunité humorale

Le VRS comprend deux sous-groupes A et B qui diffèrent par leurs caractéristiques et leurs propriétés antigéniques.

Les glycoprotéines F et G forment des spicules à la surface et jouent un rôle essentiel dans l'infection et l'immunité.

La glycoprotéine F permet l'interaction entre l'enveloppe virale et la membrane cytoplasmique de la cellule hôte, et est responsable de la pénétration intracellulaire du virus et de la diffusion tissulaire de l'infection.

La glycoprotéine G est responsable de l'attachement du virus à la surface cellulaire au moment de l'infection.

Seules les protéines F et G induisent la formation d'anticorps neutralisants. Ces derniers jouent un rôle effectif dans la protection.

La structure de la glycoprotéine F est conservée à plus de 90 % (19) dans les deux sous-groupes. Ainsi, la formation d'anticorps dirigés contre cette glycoprotéine confère une immunité croisée entre les VRS A et B.

Dans la glycoprotéine G, une région antigénique est conservée à environ 50 % (19).

## 2. Immunité cellulaire

A côté de l'immunité humorale induite par les protéines F et G, il existe une immunité cellulaire, impliquant les lymphocytes T cytotoxiques ainsi que les lymphocytes auxiliaires. Ces réponses cellulaires sont essentielles pour la guérison d'une infection à VRS.

Chez le nourrisson, l'immaturation du système immunitaire et la présence d'anticorps maternels réduisent la production d'anticorps neutralisants, en particulier ceux dirigés contre la glycoprotéine G.

La réponse cytotoxique au VRS est également diminuée. Ainsi, le nourrisson se réinfecte et l'effet protecteur n'est obtenu qu'au prix de multiples infections répétées (20).

## Épidémiologie

### En bref

La transmission du VRS se fait par les sécrétions respiratoires contaminées. Une transmission indirecte est possible par les mains ou par les vêtements de l'entourage et du personnel soignant. Le VRS est à l'origine d'épidémies automno-hivernales annuelles, dont le début se situe en octobre-novembre et dont l'évolution s'étend sur une durée moyenne de 5 à 6 mois. Il existerait des variations d'une année sur l'autre des limites de l'épidémies dans le temps. 20 à 25 % des consultations aux urgences des hôpitaux pédiatriques entre le 15 octobre et le 10 janvier ont pour motif la bronchiolite aiguë. Il est regrettable qu'en France, hormis le réseau ERBUS, il n'existe pas de réseau de surveillance nationale. D'autres virus respiratoires tels que les virus influenza A ou B, les para-influenza 1 et 2, les adénovirus et même les rhinovirus peuvent provoquer une bronchiolite chez le jeune nourrisson, mais le VRS reste le virus prédominant pour les enfants âgés de moins de 2 ans.

### ■ Modes de transmission du VRS (13, 14)

La transmission du VRS se fait par les sécrétions respiratoires contaminées. En effet, les nourrissons infectés éliminent une grande partie de virus par voie nasale pendant 5 à 7 jours. Ainsi, le virus peut se transmettre par contact avec les particules de l'air contaminées ou par des surfaces contaminées.

Enfin, une transmission indirecte est possible par les mains ou par les vêtements de l'entourage et du personnel soignant.

## ■ Bronchiolite aiguë

### 1. Bronchiolite aiguë à VRS

En France, le VRS est à l'origine d'épidémies automno-hivernales annuelles, dont le début se situe en octobre-novembre et dont l'évolution s'étend sur une durée moyenne de 5 à 6 mois, avec un pic de fréquence autour du 10 décembre (11).

Les sous-groupes A ou B peuvent prédominer au cours d'une épidémie (13, 22). Cette prédominance est fluctuante et change d'une année sur l'autre. Les formes cliniques associées au sous-groupe A seraient plus sévères (13, 22).

20 à 25 % des consultations aux urgences des hôpitaux pédiatriques entre le 15 octobre et le 10 janvier ont pour motif la bronchiolite aiguë.

Depuis l'épidémie de 1991-1992, particulièrement sévère en Ile-de-France, un réseau de surveillance épidémiologique - nommé ERBUS ("Epidémiologie et Recueil des Bronchiolites en Urgence pour Surveillance") - a été mis en place au sein de l'Assistance publique - Hôpitaux de Paris, puis au niveau de l'ensemble des hôpitaux pédiatriques d'Ile-de-France (22).

Au cours de l'épidémie 1998-1999, ce réseau a observé 43 hôpitaux d'Ile-de-France. Sur la période allant du 12 octobre 1998 au 24 janvier 1999, 16 966 consultations aux urgences ont été enregistrées, 5 782 d'entre elles ont été suivies d'une hospitalisation dont 69 directement au sein d'un service de réanimation. Globalement, le taux d'hospitalisation pour bronchiolite a été de 34,1 %. La répartition des âges des consultants a été la suivante : nourrissons de moins de 3 mois = 20 %, entre 3 et 6 mois = 26 % et plus de 6 mois = 54 %, selon un sexe ratio en faveur des garçons (60,2 %) (22).

En 7 ans (de 1992 à 1999), le nombre de consultations pour bronchiolite a été globalement multiplié par 2,2 à l'AP-HP et le nombre des hospitalisations par près de 1,8 (22). Ainsi, la surveillance entre 1992 et 1997 tend à montrer que l'incidence des bronchiolites aiguës augmente. Cette observation reste à confirmer car les chiffres varient d'une année sur l'autre (22).

Il est regrettable qu'en France, hormis le réseau ERBUS, il n'existe pas de réseau de surveillance national, comme il en existe, même incomplet, en Angleterre ou en Hollande, où les cas identifiés sont regroupés. Il est souhaitable qu'un tel réseau de surveillance soit développé dans toute la France et étendu aux enfants non hospitalisés, avec des enquêtes étiologiques appropriées. En effet, il est probable que les pics épidémiques varient légèrement d'une région à l'autre et que les périodes à risque de VRS ne soient pas les mêmes. De plus, le déroulement dans le temps de l'épidémie pourrait varier d'une année sur l'autre.

Par ailleurs, le VRS n'est pas seul en cause dans les pathologies respiratoires de l'ancien prématuré : qu'en est-il des virus de la grippe et des autres virus respiratoires ?

### 2. Bronchiolite aiguë due à d'autres virus respiratoires

Le VRS représente la cause majeure (50 à 70 %) des bronchiolites hivernales.

Cependant, d'autres virus respiratoires tels que les virus influenza A ou B, les para-influenza 1 et 2, les adénovirus et même les rhinovirus peuvent provoquer une bronchiolite chez le jeune nourrisson, mais le VRS reste le virus prédominant pour les enfants âgés de moins de 2 ans (22).

Alors que le VRS provoque des épidémies automno-hivernales, les autres virus peuvent se rencontrer pratiquement tout au long de l'année.

### 3. Bronchiolite aiguë à VRS et autres épidémies infantiles

Le rotavirus est l'agent étiologique principal des gastro-entérites de l'enfant de moins de 2 ans. La stricte superposition des pics épidémiques VRS / Rotavirus constitue une particularité française et même parisienne. Elle engendre des problèmes considérables dans l'organisation des unités de prise en charge pédiatriques, en relation avec un afflux brutal des malades au même moment. Le risque d'infections nosocomiales est alors très important (22).

## Clinique

### En bref

La bronchiolite entraîne une desquamation aiguë et massive de l'épithélium respiratoire des voies aériennes inférieures et un syndrome broncho-obstructif, ainsi qu'une stimulation des sécrétions au niveau des glandes bronchiques et une inflammation de l'ensemble des voies aériennes. Dans la grande majorité des cas, elle est bénigne. Une bronchiolite sévère se manifeste par des signes de détresse respiratoire, une polypnée importante, une tachycardie, des signes de lutte respiratoire, une cyanose et des sueurs. En dessous de l'âge de trois mois, l'apnée peut révéler une bronchiolite qui peut évoluer vers la mort subite du nourrisson.

La prématurité (âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée), un antécédent familial d'asthme, le tabagisme maternel et la vie en collectivité augmentent le risque de survenue de bronchiolite.

Trois critères de gravité doivent être pris en compte : l'âge de l'enfant, l'importance de la détresse respiratoire, le terrain sous-jacent (cardiopathie notamment).

## ■ Physiopathologie

L'infection humaine par le VRS détermine des tableaux cliniques variés telles que des rhinites, des laryngites, des bronchites ou des pneumonies.

Chez le nourrisson, le tableau clinique est le plus souvent une bronchiolite.

L'infection entraîne une desquamation aiguë et massive de l'épithélium respiratoire des voies aériennes inférieures, notamment des petites bronches.

Sur le plan clinique, un syndrome broncho-obstructif s'installe et peut conduire à une insuffisance respiratoire aiguë voire une asphyxie (44).

D'autres éléments sont observés comme une stimulation des sécrétions au niveau des glandes bronchiques et une inflammation de l'ensemble des voies aériennes avec afflux de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes libérant de nombreuses substances pro-inflammatoires.

Le bronchospasme est un phénomène inconstant et accessoire (44).

## ■ Définition

Selon Mc Connochie, l'enfant affecté d'une bronchiolite aiguë présente les caractéristiques cliniques suivantes (7, 17) :

- un âge inférieur à 24 mois,
- une tachypnée
- un frein expiratoire avec sibilances,
- des râles en fin d'inspiration, surtout chez le nouveau-né ou le jeune nourrisson,
- l'absence d'un épisode antérieur de ce type ou, à la rigueur, l'existence d'un seul épisode de ce type.

Selon la conférence de consensus relative à la prise en charge de la bronchiolite, le terme d' " asthme du nourrisson " est d'usage à partir du troisième épisode obstructif. L'existence d'un terrain atopique constitue un facteur prédisposant à l'asthme (1).

## ■ Données cliniques

Dans la grande majorité des cas, la bronchiolite est une affection bénigne.

La forme commune commence par une rhinopharyngite. Au bout de 36 à 72 heures, une toux sèche, une polypnée et un tirage témoignent d'une atteinte des voies respiratoires inférieures. La fièvre est habituellement absente.

Une bronchiolite sévère se manifeste par des signes de détresse respiratoire, une polypnée importante, une tachycardie, des signes de lutte respiratoire, une cyanose et des sueurs.

En dessous de l'âge de trois mois, l'apnée peut révéler une bronchiolite qui peut évoluer vers la mort subite du nourrisson (17).

## ■ Données radiologiques

La radiographie montre généralement des opacités pulmonaires avec des poumons distendus, un aplatissement du diaphragme et une accentuation des images du hile du poumon et de la région voisine.

## ■ Facteurs favorisants

### 1. Prématurité

La prématurité fait partie des facteurs de risque. Elle se définit par un âge gestationnel inférieur à 37 semaines d'aménorrhée (SA). Elle concerne 5,4 % des naissances vivantes en France.

La grande prématurité concerne des enfants d'âge gestationnel strictement inférieur à 32 SA et la très grande prématurité des enfants d'âge gestationnel strictement inférieur à 28 SA. En France, la grande prématurité représente 1,2 % des naissances vivantes et la très grande prématurité 0,9 % soit 7 000 enfants par an (6).

La principale complication respiratoire de la prématurité est la maladie des membranes hyalines (MMH), liée à un déficit quantitatif et/ou qualitatif en surfactant pulmonaire.

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est la complication principale qui menace les prématurés atteints de MMH et plus généralement de toutes les formes de détresse respiratoire néonatale (26).

Elle se définit par une détresse respiratoire néonatale associée à une oxygénodépendance au vingt-huitième jour de vie. Sa gravité clinique est extrêmement variable : dans certains cas, une ventilation assistée mécanique est nécessaire pendant plusieurs mois voire plusieurs années (26).

### 2. Autres facteurs

Les antécédents familiaux d'asthme, le tabagisme maternel (le tabagisme passif a sans aucun doute des effets délétères sur l'appareil respiratoire), la présence de frères et de sœurs à la maison, et la vie en collectivité augmentent le risque de survenue de bronchiolite.

Le niveau socio-économique intervient aussi : le risque d'hospitalisation pour bronchiolite et affection respiratoire basse est plus important dans les milieux défavorisés (17).

## ■ Facteurs de gravité (Cf Tableau I)

Une étroitesse des petites bronches préexistante favorise la survenue d'une bronchiolite (17).

Il existe de nombreux facteurs de gravité : une pathologie respiratoire préexistante, le jeune âge (enfant âgé de moins de 3 mois, et encore plus le nouveau-né) et un environnement socio-économique défavorable.

Les enfants ayant des antécédents de prématurité, de DBP ou d'autre pathologie respiratoire préexistante, de cardiopathie, de déficit immunitaire ou encore de malnutrition ont plus de risque de faire une forme sévère de bronchiolite.

Les enfants âgés de moins de 3 mois et surtout de moins de 6 semaines ont également un risque accru de développer une forme sévère.

Selon la dernière conférence de consensus, une décision d'hospitalisation est basée sur ces critères de gravité (1).

Trois critères de gravité doivent être pris en compte : l'âge de l'enfant, l'importance de la détresse respiratoire, le terrain sous-jacent (11).

## Stratégie thérapeutique

### En bref

La prise en charge d'une bronchiolite aiguë du nourrisson est essentiellement symptomatique (nutrition entérale ou parentérale, kinésithérapie, couchage en position proclive dorsal à 30°, la tête en légère extension).

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement médicamenteux symptomatique (bronchodilatateurs bêta-2 adrénergiques, corticoïdes par voie générale ou pulmonaire) ou curatif (ribavirine par nébulisation, interféron alfa-2a, immunoglobulines IV polyvalentes) réellement efficace sur le VRS.

Les mesures préventives sont donc essentielles : éducation de l'entourage du patient, lavage des mains... Le développement d'un vaccin est difficile car les capacités du petit enfant à développer une réponse immunitaire sont limitées. De plus, la présence d'anticorps maternels neutralisants est susceptible d'atténuer la réponse immunitaire active.

Les immunoglobulines intraveineuses dirigées contre le VRS ont été testées et se sont révélées efficaces sur l'incidence de l'infection à VRS et sa gravité, en diminuant le nombre d'hospitalisations et leur durée. Elles ne sont pas commercialisées en France.

La prévention des enfants à risque par un anticorps monoclonal anti VRS - le palivizumab - suscite donc beaucoup d'intérêt.

**Tableau I – Bronchiolite à VRS et facteurs de gravité (17)**

Facteurs de gravité liés à la bronchiolite elle-même	- Polypnée (fréquence respiratoire > 50-60 cycles / minute).	
	- Signes de lutte respiratoire.	
	- Cyanose.	
	- Tachycardie > 130-140/minute.	
	- Hypoxie ou saturation artérielle en oxygène (SaO <sub>2</sub> ) diminuée.	
	- Difficultés d'alimentation, vomissements, refus alimentaire, fausses routes.	
	- Absence d'amélioration significative des signes cliniques et de la SaO <sub>2</sub> qui reste < à 95 % après mise en condition et réhydratation.	
	- Signes radiologiques : opacités pulmonaires.	
Facteurs de gravité liés au terrain	- Âge < 3-6 mois.	- Dysplasie bronchopulmonaire ou autre pathologie respiratoire.
	- Prématurité.	
	- Hypotrophie.	- Déficit immunitaire.
	- Jumeaux ou triplés.	- Cardiopathie.
Facteurs de gravité liés à l'environnement	- Conditions socio-économiques défavorables.	- Tabagisme passif.
	- Défaut de compréhension, difficultés linguistiques.	- Difficultés d'accès aux soins

## ■ Traitement symptomatique

La prise en charge d'une bronchiolite aiguë du nourrisson est essentiellement symptomatique (1).

La constatation d'une saturation artérielle en oxygène (SaO<sub>2</sub>) inférieure ou égale à 94 % témoigne d'une hypoxémie, et nécessite une hospitalisation (1,11).

L'obstruction nasale et la fatigue de l'enfant favorisent les troubles de l'alimentation. Le risque de déshydratation et de fausses routes impose alors une hospitalisation.

Une alimentation sous forme de gavage ou de perfusion sera alors instaurée (1, 11).

L'hydratation est calculée sur la base de 110 à 120 % des besoins recommandés.

Si l'enfant est encombré, la kinésithérapie par accélération du flux expiratoire est considérée en France comme l'un des piliers du traitement de la bronchiolite aiguë. Elle est recommandée par le jury de la dernière conférence de consensus (1). Son efficacité n'a néanmoins pas été démontrée par des études scientifiques.

Enfin, la position idéale de couchage est le proclive dorsal à 30°, la tête en légère extension (1).

## ■ Traitement médicamenteux

Seul le palivizumab bénéficie d'une AMM dans le traitement des infections à VRS.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement médicamenteux symptomatique ou curatif de la bronchiolite à VRS réellement efficace.

### 1. Traitement symptomatique

#### 1.1. Bronchodilatateurs bêta-2 adrénergiques

Les bronchodilatateurs bêta-2 adrénergiques ont une efficacité variable, non prévisible (19).

Ils doivent être utilisés avec prudence chez un enfant de moins de 3 mois, les effets délétères l'emportant sur les effets bénéfiques. Au dessus de 3 mois, certains enfants répondent à l'administration de bronchodilatateurs par inhalation. Il semble toutefois difficile de prévoir la survenue d'une réponse à ce type de médicament.

Un test d'efficacité est réalisé au préalable. S'il s'avère concluant, les bronchodilatateurs sont poursuivis en nébulisation, ou par l'intermédiaire d'une chambre d'inhalation en ambulatoire.

En cas d'absence d'amélioration clinique, les bronchodilatateurs doivent être arrêtés (11, 29).

#### 1.2. Corticoïdes

Les corticoïdes par voie générale ou pulmonaire n'ont aucune efficacité démontrée dans la bronchiolite, ni à sa phase aiguë, ni dans la prévention des rechutes (19, 38).

## 2. Traitement curatif

#### 2.1. Ribavirine

La ribavirine est un nucléoside de synthèse qui inhibe *in vitro* les virus à ADN et à ARN après une triple phosphorylation. Son activité sur le VRS a été prouvée *in vitro*.

La ribavirine est nébulisée au moyen d'un générateur d'aérosol et doit être administrée dans une enceinte entourant la tête de l'enfant, soit à l'aide d'un masque appliqué sur le visage, soit dans une tente à oxygène humidifié.

Habituellement, l'aérosol est administré 18 à 20 heures par jour pendant une durée de 3 à 5 jours.

Un autre schéma en administration discontinue s'est révélé bien toléré mais son efficacité n'a pas été établie.

En cas de ventilation assistée, la ribavirine peut être administrée à travers une sonde endotrachéale (15).

Son intérêt est controversé (15) car après plus de 10 ans d'utilisation son efficacité clinique dans la bronchiolite à VRS s'avère modeste. Aucune démonstration évidente de sa capacité à raccourcir le temps d'hospitalisation ou à réduire la durée de la ventilation assistée n'est à ce jour disponible. Ainsi, un essai contrôlé en double aveugle, chez 42 enfants nécessitant une ventilation pour détresse respiratoire secondaire à une bronchiolite à VRS n'a pas montré de réduction de la durée de ventilation assistée (24).

De nouvelles recommandations ont été publiées par la Société Américaine de Pédiatrie ainsi que par la Société Canadienne de Pédiatrie quant à l'utilisation de la ribavirine (4, 15). Si les données disponibles sont insuffisantes pour encourager son utilisation systématique chez le nourrisson hospitalisé pour bronchiolite à VRS, elle peut être utilisée dans les formes sévères.

Elle s'est révélée tératogène, cancérigène et mutagène chez l'animal. Aussi, doit-elle être maniée par le personnel de santé et la famille en respectant certaines précautions d'emploi : port de gants et d'un masque pendant la manipulation du médicament ou d'objets contaminés (draps, tubulures), enceinte d'administration fermée. Les femmes enceintes doivent éviter le contact avec la ribavirine (4).

La ribavirine ne bénéficie pas d'AMM en France dans le traitement de la bronchiolite à VRS et son utilisation ne fait pas l'objet de consensus de la part des autorités sanitaires (1, 4, 19).

## 2.2. Interféron alfa

La production d'interféron alfa est induite chez l'homme en cas d'infection virale. Son rôle est protecteur.

Un essai en double aveugle, contre *placebo*, portant sur l'utilisation de l'interféron alfa-2a dans le traitement de la bronchiolite à VRS a été mené chez 22 enfants âgés de moins de 2 ans (12). 11 enfants ont été traités par *placebo*, 11 par interféron alfa à la posologie de 70 000 U/kg/j par voie IM, chaque jour pendant 5 jours. Aucune différence significative n'a été observée dans les deux groupes de patients, en termes d'évolution clinique et de besoin en oxygène.

## 2.3. Immunoglobulines

### \* Généralités

Les immunoglobulines (Ig) polyvalentes ont été utilisées dans le traitement curatif de la bronchiolite à VRS.

Une première étude menée entre 1992 et 1993 n'a mis en évidence aucun effet bénéfique de l'administration d'immunoglobulines G sous forme d'aérosol (une dose unique de 0,1 g/kg le jour de l'admission), chez 68 enfants présentant une infection prouvée à VRS (33).

### \* Immunoglobulines IV spécifiques du VRS

Ces immunoglobulines ne sont pas commercialisées en France.

Un essai randomisé contre *placebo* et en double-aveugle a évalué l'efficacité des immunoglobulines IV spécifiques du VRS dans le traitement d'une infection à VRS chez des enfants âgés de moins de 2 ans et appartenant à des groupes à risques (DBP, cardiopathie congénitale, prématurité) (36). 107 patients ont été inclus, 54 dans le groupe immunoglobulines (1 500 mg/kg), 53 dans le groupe *placebo*. Les immunoglobulines spécifiques ont été bien tolérées mais non efficaces sur le plan clinique, malgré une réduction de la charge virale au niveau des sécrétions naso-pharyngées (35, 36).

Le même type d'étude a été mené par ces auteurs (37) chez 101 patients (47 inclus dans le groupe traité par les immunoglobulines, 54 dans le groupe *placebo*) n'appartenant pas à des groupes à risque, âgés de moins de 2 ans et hospitalisés pour infection respiratoire basse prouvée à VRS. Cet essai a permis de mettre en évidence une réduction non significative du temps passé en unité de soins intensifs.

## 2.4. Antibiotiques

Un traitement antibiotique ne se justifie qu'en cas d'infection bactérienne associée (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Moraxella catarrhalis*) : otites ou foyer pulmonaire (1).

## 3. Traitement préventif

### 3.1. Généralités

Les mesures préventives sont essentielles.

Elles reposent sur l'éducation de l'entourage du patient.

Le simple lavage des mains (à l'eau et au savon), l'absence d'exposition à des individus infectés et l'absence d'exposition passive au tabac permettent de diminuer la transmission du virus. La décontamination quotidienne des objets et des surfaces est également recommandée en collectivité (notamment des masques respiratoires) (1).

### 3.2. Vaccin

Le développement d'un vaccin est difficile car les capacités du petit enfant à développer une réponse immunitaire sont limitées. De plus, la présence d'anticorps maternels neutralisants est susceptible d'atténuer la réponse immune active. Quatre essais ont été réalisés à la fin des années 60 chez des enfants. Un vaccin à base de VRS tué par inactivation dans le formol a été administré par IM. Les résultats ont été décevants (20). Aucune protection n'a été obtenue et le taux d'hospitalisation a été cinq fois plus important dans le groupe des enfants vaccinés. Il y a eu plusieurs décès (9).

### 3.3. Immunoglobulines IV spécifiques du VRS

Tableaux II, III et IV

Des études chez des enfants non infectés par le VRS ont montré que les enfants qui ont des concentrations sériques élevées d'anticorps neutralisants via le placenta s'infectent plus tardivement par le VRS que ceux ayant de faibles concentrations sériques. Cette constatation met donc en évidence le rôle protecteur de ces anticorps, et a conduit à envisager une immunité passive avec le développement d'immunoglobulines intraveineuses et d'un anticorps monoclonal, le palivizumab (34).

Les immunoglobulines intraveineuses dirigées contre le VRS ont été testées et se sont révélées efficaces sur l'incidence de l'infection à VRS et sa gravité, en diminuant le nombre d'hospitalisations et leur durée.

Dans les années 90, trois essais randomisés et contrôlés (23, 30, 41) ont été réalisés pour évaluer l'efficacité et la tolérance des immunoglobulines intraveineuses dirigées contre le VRS dans la prévention des infections respiratoires basses sévères dues au VRS (9, 27, 45). Selon les critères d'évaluation retenus, les résultats ont été en faveur des immunoglobulines intraveineuses anti-VRS utilisées à forte dose (750 mg/kg), principalement chez les nourrissons nés prématurés avec ou sans DBP, sauf chez les enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale cyanogène.

### 3.4. Palivizumab Cf chapitre "Place du palivizumab"

**Tableau II : Immunoglobulines - Études cliniques dans le traitement de la bronchiolite à VRS - Essai NIAID.**

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children - 1993 (23).</i>		
<p><b>Objectif</b> Évaluer l'efficacité et la tolérance des immunoglobulines intraveineuses dirigées contre le VRS dans la prévention des infections respiratoires basses sévères dues au VRS.</p> <p><b>Méthodologie</b> Étude contrôlée, randomisée, double aveugle, multicentrique (5 centres). 249 enfants.</p> <p><b>Schéma posologique</b> * <b>Groupe 1</b> (n = 81) : IgG IV antiVRS haute dose 750 mg/kg (15 ml/kg) * <b>Groupe 2</b> (n = 79) : IgG IV antiVRS faible dose 150 mg/kg (3 ml/kg) * <b>Groupe 3</b> (n = 89) : <i>placebo</i></p> <p><b>Durée de l'étude</b> : celle de l'épidémie à VRS.</p>	<p><b>Inclusion</b> Enfants âgés de moins de 48 mois au début de l'étude et porteurs de cardiopathie congénitale, de DBP, ou nés prématurés (<math>\leq 35</math> semaines de gestation) et âgés de moins de 6 mois.</p> <p>* <b>Groupe 1</b> : . DBP (n = 37), . cardiopathie congénitale (n = 23), . prématurité seule (n = 21).</p> <p>* <b>Groupe 2</b> : . DBP (n = 28), . cardiopathie congénitale (n = 33), . prématurité seule (n = 18).</p> <p>* <b>Groupe 3</b> : . DBP (n = 37), . cardiopathie congénitale (n = 31), . prématurité seule (n = 21).</p> <p><b>Exclusion</b> - Déficit immunitaire. - Insuffisance rénale ou cardiaque non contrôlée. - Ventilation assistée. - Espérance de vie de moins de 6 mois.</p> <p><b>Évaluation</b> - Incidence des infections à VRS ou autres touchant les voies respiratoires basses (sur la base d'un score respiratoire). - Incidence des hospitalisations. - Nombre de jours en unité de soins intensifs.</p>	<p><b>Résultats</b> * <b>Groupe 1 versus Placebo</b> Réduction significative : - du nombre d'infections respiratoires basses : 7 contre 20, p = 0,01, - du nombre de jours d'hospitalisations : 6 contre 18, p = 0,02, - du nombre de jours en unité de soins intensifs (p = 0,05) - de l'utilisation de la ribavirine (p = 0,05).</p> <p>* <b>Groupe 2 versus Placebo</b> Réduction significative du nombre de jours en unité de soins intensifs (p = 0,03).</p> <p>Les améliorations les plus importantes ont été observées chez les nourrissons nés prématurés et chez ceux atteints de DBP.</p> <p><b>Tolérance</b> * <b>Effets mineurs</b> 19 effets sur 580 injections soit 3 %. Fièvre (6 enfants), surcharge hydrique (nécessitant le ralentissement du rythme de perfusion ou l'administration de diurétiques) (5 enfants), diminution modérée de la SaO<sub>2</sub> (8 enfants).</p> <p>* <b>Décès</b> : 6. groupe 1 = 3 ; groupe 2 = 3 ; groupe 3 = 0 (p = 0,15).</p> <p>Aucun des décès n'a été attribué à l'administration d'Ig IV anti-VRS ou à une pathologie en relation avec le VRS.</p> <p>Cinq de ces décès sont survenus chez des patients porteurs d'une cardiopathie congénitale.</p>
<p><b>Conclusion CNHIM</b> L'essai NIAID a été conduit selon une méthodologie satisfaisante. La période d'inclusion n'est toutefois pas clairement précisée. Les patients inclus appartenaient à 3 groupes à risque : prématurés, DBP, cardiopathie congénitale. Trois groupes de traitement ont été distingués : faible ou forte dose d'immunoglobulines spécifiques, ou <i>placebo</i>. Selon les critères d'évaluation retenus, les résultats ont été en faveur des immunoglobulines intraveineuses anti-VRS utilisées à forte dose (750 mg/kg), principalement chez les nourrissons prématurés avec ou sans DBP. Six décès ont été observés, dont cinq chez des patients porteurs de cardiopathie congénitale.</p>		

DBP : dysplasie bronchopulmonaire.

**Tableau III : Immunoglobulines - Études cliniques dans le traitement de la bronchiolite à VRS - Essai PREVENT.**

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis - 1997 (30).</i>		
<p><b>Objectif</b> Évaluer l'efficacité et la tolérance des immunoglobulines intraveineuses dirigées contre le VRS dans la prévention des infections respiratoires basses sévères dues au VRS.</p> <p><b>Méthodologie</b> Étude contrôlée, randomisée, double aveugle, multicentrique (54 centres). 510 enfants.</p> <p><b>Schéma posologique</b> * <b>Groupe 1</b> (n = 250) : IgG IV antiVRS 750 mg/kg. * <b>Groupe 2</b> (n = 260) : <i>placebo</i> = albumine 1% : 15 ml/kg.</p> <p>Une injection tous les 30 jours, 5 injections au maximum.</p> <p>Débit de : 15 ml/kg/h les 15 1<sup>ères</sup> minutes, 3 ml/kg/h les 15 à 30 minutes suivantes, puis 6 ml/kg/h.</p> <p>Date de la première injection : entre le 15/11/94 et le 22/12/94.</p> <p><b>Durée de l'étude :</b> celle de l'épidémie à VRS : du 15/11/94 au 15/4/95.</p> <p><b>Conclusion CNHIM</b> L'Essai PREVENT a été conduit selon une méthodologie satisfaisante. Les patients inclus correspondaient à des prématurés ou à des enfants atteints d'une maladie respiratoire chronique. Selon les critères d'évaluation retenus, les résultats ont été en faveur des immunoglobulines intraveineuses anti-VRS et sont comparables à ceux observés dans l'essai NIAID. Cette thérapeutique a été globalement bien tolérée.</p>	<p><b>Inclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfant âgé de 24 mois ou plus jeune, atteint de DBP et bénéficiant d'une oxygénothérapie pendant les 6 derniers mois.</li> <li>- Enfant âgé de moins de 6 mois et né prématuré (35 semaines de gestation ou moins)</li> </ul> <p>* <b>Groupe 1 :</b> . DBP (n = 149), . prématurité seule (n = 111).</p> <p>* <b>Groupe 2 :</b> . DBP (n = 157), . prématurité seule (n = 93).</p> <p><b>Exclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hospitalisation à l'inclusion.</li> <li>- Ventilation assistée.</li> <li>- Espérance de vie &lt; 6 mois.</li> <li>- Infection à VRS récente ou active.</li> <li>- Déficit connu en IgA.</li> <li>- Antécédent de réaction à un produit sanguin.</li> <li>- Traitement par IgIV ou toute autre Ig dans les 2 mois.</li> <li>- Insuffisance rénale connue.</li> </ul> <p><b>Évaluation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incidence des hospitalisations pour infection à VRS.</li> <li>- Nombre de jours d'hospitalisation pour infection à VRS.</li> <li>- Nombre de jours avec oxygénodépendance.</li> <li>- Fréquence du nombre de jours en unité de soins intensifs ou sous ventilation assistée.</li> </ul>	<p><b>Résultats</b></p> <p>* <b>Hospitalisation pour infection à VRS :</b> - groupe 1 : 20 enfants (8 %), - groupe 2 : 35 enfants (13,5 %), soit une réduction de 41 % en faveur des IgG IV anti VRS (p = 0,047).</p> <p>* <b>Jours d'hospitalisation pour infection à VRS :</b> - groupe 1 : 60 jours pour 100 enfants, - groupe 2 : 129 jours pour 100 enfants, soit une réduction de 53 % en faveur des IgG IV antiVRS (p = 0,045).</p> <p>* <b>Jours avec oxygénodépendance :</b> - groupe 1 : 34 jours pour 100 enfants, - groupe 2 : 85 jours pour 100 enfants, soit une réduction de 60 % en faveur des IgG IV antiVRS (p = 0,007).</p> <p>* <b>Fréquence du nombre total de jours en unité de soins intensifs ou en ventilation assistée :</b> différence non significative.</p> <p><b>Tolérance</b></p> <p>* <b>Complications liées à la perfusion (surcharge volémique) :</b> chez 1,8 % des enfants, interruption d'au moins une perfusion ou diminution du débit de perfusion.</p> <p>* <b>Troubles cutanés</b> (rashes et autres troubles cutanés) : groupe 1 = 38 % ; groupe 2 = 48 %.</p> <p>* <b>Troubles du système nerveux :</b> groupe 1 = 6 % ; groupe 2 = 3 %.</p> <p>* <b>Fièvre :</b> groupe 1 = 6 % ; groupe 2 = 2 %.</p> <p>* <b>Décès :</b> groupe 1 = 5 ; groupe 2 = 2 (p = 0,28). Tous sont en relation avec la prématurité et/ou avec une pathologie chronique sous-jacente.</p>

DBP : dysplasie bronchopulmonaire.

**Tableau IV : Immunoglobulines - Études cliniques dans le traitement de la bronchiolite à VRS - Essai CARDIAC.**

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<i>Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease - 1998 (41).</i>		
<p><b>Objectif</b> Évaluer l'efficacité et la tolérance des immunoglobulines intraveineuses dirigées contre le VRS dans la prévention des infections respiratoires basses sévères dues au VRS.</p> <p><b>Méthodologie</b> Étude contrôlée, randomisée, multicentrique (17 centres). 416 enfants.</p> <p><b>Schéma posologique</b> * <b>Groupe 1</b> (n = 202) : IgG IV antiVRS haute dose 750 mg/kg (15 ml/kg) une fois par mois. * <b>Groupe 2</b> (n = 214) : Aucune injection</p> <p><b>Durée de l'étude :</b> celle de 3 épidémies à VRS, de 1992 à 1995.</p>	<p><b>Inclusion</b> Enfant âgé de moins de 4 ans porteurs d'une cardiopathie congénitale.</p> <p><b>Exclusion</b> - Infection à VRS juste avant l'inclusion. - Accès veineux limité. - Déficit immunitaire. - Antécédent de réaction à un produit sanguin. - Insuffisance rénale connue. - Ventilation assistée. - Enfant candidat à une transplantation cardiaque ou ayant une espérance de vie de moins de 6 mois.</p> <p><b>Évaluation</b> - Incidence des hospitalisations pour infection à VRS. - Incidence des hospitalisations pour toute infection des voies respiratoires. - Analyse par sous-groupes : enfants âgés de moins de 6 mois, pathologie cardiaque.</p>	<p><b>Résultats</b> * <b>Hospitalisation pour infection à VRS :</b> - groupe 1 : 21 enfants (10 %), - groupe 2 : 32 enfants (15 %), soit une réduction de 31 % en faveur des IgG IV anti-VRS (p = 0,16).</p> <p>* <b>Hospitalisation pour infection respiratoire :</b> - groupe 1 : 34 enfants (17 %), - groupe 2 : 57 enfants (27 %), soit une réduction de 11 % en faveur des IgG IV antiVRS (p = 0,02).</p> <p>* <b>Analyse par sous-groupes :</b> - Hospitalisation pour infection à VRS chez les enfants âgés de moins de 6 mois : . groupe 1 : 10/96 enfants, . groupe 2 : 20/82 enfants, soit une réduction de 58 % en faveur des IgG IV antiVRS (p = 0,01). - Augmentation des épisodes cyanogènes, de la morbidité et de la mortalité périopératoire chez des sujets porteurs de cardiopathie congénitale cyanogène : . groupe 1 : 22 (28 %), . groupe 2 : 4 (8,5 %), (p = 0,009).</p> <p><b>Tolérance</b> * <b>Décès :</b> groupe 1 = 13 ; groupe 2 = 13. Les décès associés à une chirurgie cardiaque ont été plus fréquents dans le groupe 1 (7 cas) par rapport au groupe 2 (4 cas).</p>
<p><b>Conclusion CNHIM</b> L'essai CARDIAC a été conduit selon une méthodologie satisfaisante. La période d'inclusion a été plus longue, trois ans ce qui correspond à 3 épidémies à VRS. Les patients inclus étaient tous atteints d'une cardiopathie congénitale (4 formes ont été distinguées) et tous âgés de moins de 4 ans. Selon les critères d'évaluation retenus, les résultats n'ont pas été en faveur des immunoglobulines intraveineuses anti-VRS. De nombreux décès ont été observés. Les immunoglobulines enrichies en anticorps anti-VRS ne doivent pas être administrées en prophylaxie aux enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale cyanogène.</p>		

# Place du palivizumab en prévention de la bronchiolite à VRS

## Renseignements généraux et galéniques

Palivizumab : " Pali " pour paliation, " viz " pour virus, " u " pour humanized , " mab " pour anticorps monoclonal (9) .

Anticorps monoclonal humanisé (SYNAGIS®)  
Antiviral - code ATC J05

### ■ Présentation (32)

Lyophilisat et solvant pour solution injectable, dosé à 50 mg et 100 mg en palivizumab.

- Excipient : histidine, glycine et mannitol.
- Solvant de reconstitution : eau pour préparations injectables (1 ml).

### ■ Conservation

Médicament non reconstitué : 2 ans, entre + 2 et + 8°C.  
Ne pas congeler.

### ■ Reconstitution

L'eau pour préparations injectables est ajoutée lentement le long de la paroi interne du flacon, ceci afin de minimiser la formation de mousse. Pencher ensuite légèrement le flacon et le faire tourner doucement pendant 30 secondes. Ne pas agiter. Attendre 20 minutes au moins à température ambiante afin d'obtenir une solution claire et limpide prête à être administrée.

La forme galénique ne comportant aucun conservateur doit être administrée dans les 3 heures suivant la reconstitution. La solution non utilisée doit être jetée

Après reconstitution (0,6 ml d'eau pour SYNAGIS® 50 mg ou 1 ml pour SYNAGIS® 100 mg), la concentration finale est de 100 mg/ml.

### ■ Mode d'obtention (9, 28, 46)

Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1k, dirigé contre un épitope du site antigénique A de la protéine F du VRS.

Son obtention suit un processus de fabrication défini.

Suite à l'immunisation d'une souris contre le VRS (souche virale A2), les lymphocytes B produits sont prélevés au niveau de la rate (lignée Balb/c).

Un anticorps murin " 1129 " est produit en continu et de façon sélective, par un hybridome, issu de la fusion d'un lymphocyte B murin et d'une cellule myélomateuse " immortelle " murine.

Une " humanisation " de l'anticorps ainsi obtenu est réalisée afin d'éviter le développement d'une réponse immunitaire anti-murine suite à des administrations répétées. Elle implique le clonage et le séquençage de l'ADN en relation avec le site de reconnaissance de l'antigène dans les régions variables des chaînes lourdes et légères de l'anticorps murin.

Cet ADN est alors incorporé dans des gènes humains codant pour une Ig G humaine de sous-classe 1.

Les gènes des chaînes lourdes et légères sont insérés dans un plasmide d'expression, développé dans une bactérie de type *Escherichia coli*. Le vecteur d'expression est ensuite extrait et introduit dans une lignée cellulaire murine de myélome (NSO) par électroporation. Le système d'expression choisi est une cellule de mammifère et permet la glycosylation de l'anticorps recherché.

Le palivizumab ainsi produit est composé de 95 % de séquences d'origine humaine et de 5 % de séquences d'origine murine.

Seuls les sites de liaison à l'antigène et un petit nombre d'acides aminés nécessaires au maintien de la forme et de la structure de la molécule sont d'origine murine.

La purification des anticorps produits repose sur des techniques chromatographiques et de nanofiltration (porosité de 15 nm) et un traitement acide à pH 3 pendant 30 à 45 minutes.

## Données de sécurité préclinique (32)

Des études de toxicité aiguë (dose unique) ont été réalisées chez des primates non humains, de type singe cynomolgus. La dose maximale ainsi déterminée a été de 30 mg/kg.

Aucune modification significative n'a été observée.

## Pharmacologie

### En bref

La concentration optimale nécessaire pour que le VRS puisse être neutralisé, dans le cadre d'une prophylaxie, est de 40 µg/ml. La voie IM permet d'obtenir des résultats comparables à ceux obtenus avec la voie IV.

Des doses mensuelles de 15 mg/kg de palivizumab permettent de maintenir les concentrations sanguines sensiblement au-dessus de 40 µg/ml chez la plupart des sujets. Les concentrations sanguines maximales sont obtenues au bout de deux jours et les concentrations à 1 mois demeurent supérieures aux concentrations cibles. La demi-vie moyenne du palivizumab est de 20 jours. Le palivizumab reconnaît la glycoprotéine de fusion F du VRS et inhibe ainsi la fusion avec les cellules de l'hôte, et neutralise l'activité virale. L'apparition de souches résistantes est semble-t-il diminuée par rapport aux Ig IV par le fait que la reconnaissance s'effectue par l'intermédiaire d'une séquence conservée entre les souches.

Le palivizumab exerce une puissante activité neutralisante vis-à-vis du VRS et d'inhibition vis-à-vis des variétés des sous-types des chaînes A et B du VRS.

## ■ Pharmacocinétique

Il a été établi que 40 µg/ml constituait la concentration optimale à obtenir dans le cadre d'une prophylaxie (9).

### 1. Administration par voie IV

Une étude a eu pour objectif de décrire les paramètres pharmacocinétiques du palivizumab après administration IV (43, 47).

#### 1.1. Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase I/II, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée, menée chez 62 enfants : 10 prématurés âgés de moins de 6 mois et 52 nourrissons atteints de DBP, âgés de moins de 24 mois.

Quatre groupes de traitement ont été distingués :

- trois groupes ont été traités par le palivizumab : 3 mg/kg (n = 10), 10 mg/kg (n = 10) et 15 mg/kg (n = 22).
- un groupe *placebo* (n = 20) a reçu du sérum physiologique. Le rythme d'administration a été d'une injection IV tous les 30 jours, avec un total de 5 injections.

#### 1.2. Résultats (Tableau V)

Les concentrations se sont maintenues au-dessus de 40 µg/ml dans les groupes traités à 10 ou 15 mg/kg après la deuxième injection. 71 et 86 % des patients du groupe 15 mg/kg ont eu des concentrations supérieures à 40 µg/ml après la première et la seconde injection de palivizumab respectivement, contre 25 et 38 % dans le groupe 10 mg/kg.

La demi-vie, en moyenne de 20 jours (de 19 à 27 jours) est comparable à celle de toute autre préparation d'immunoglobulines G.

## 2. Administration par voie IM

Une étude a eu pour objectif de décrire les paramètres pharmacocinétiques du palivizumab après administration IM (39, 47).

#### 2.1. Méthodologie

Il s'agit d'une étude de phase I/II multicentrique, en ouvert, menée chez 65 enfants : 41 enfants nés prématurés et âgés de moins de 6 mois et 24 enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire et âgés de moins de 24 mois.

Trois groupes ont été traités par le palivizumab : 5 mg/kg, 10 mg/kg et 15 mg/kg.

#### 2.2. Résultats

Des doses mensuelles de 15 mg/kg ont permis de maintenir une concentration moyenne de 70 µg/ml.

Le pourcentage d'enfants ayant une concentration supérieure à 40 µg/ml a été respectivement de 66, 86, 91, 96 et 95 % après chacune des injections.

**Tableau V : Concentrations sanguines moyennes et valeurs extrêmes observées (µg/ml)**

	30 jours après la 1 <sup>ère</sup> injection	30 jours après la 2 <sup>ème</sup> injection	Après des doses répétées
Groupe 3 mg/kg	6,8 (2,7 à 16,4)	11,9 (2,3 à 25,2)	14 à 18
Groupe 10 mg/kg	36,1 (18,6 à 101,6)	45,2 (21,4 à 99,5)	46 à 72
Groupe 15 mg/kg	60,6 (21,4 à 149,8)	70,7 (20,2 à 112,6)	88 à 96

La voie IM permet donc d'obtenir des résultats comparables à ceux obtenus avec la voie IV.

### 3. Conclusion

Des études de phases I/II (25, 39, 43, 47), menées chez l'enfant avec un objectif de prévention, ont montré que l'administration de doses mensuelles de 15 mg/kg de palivizumab par voie IV ou IM permettait de maintenir des concentrations sériques sensiblement au dessus de 40 µg/ml chez la plupart des sujets, concentration nécessaire pour que le VRS puisse être neutralisé.

Les concentrations sériques maximales sont obtenues au bout de deux jours et les taux demeurent à 1 mois supérieur aux concentrations cibles (25).

La demi-vie, en moyenne, du palivizumab est de 20 jours.

### ■ Données pharmacodynamiques

Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre un épitope du site antigénique A de la protéine de fusion du VRS (5).

Cet anticorps reconnaît la glycoprotéine de fusion F du VRS et inhibe ainsi la fusion avec les cellules de l'hôte, et neutralise l'activité virale (34). L'apparition de souches résistantes est semble-t-il diminuée par rapport aux Ig IV par le fait que la reconnaissance s'effectue par l'intermédiaire d'une séquence conservée entre les souches (34).

L'épitope du site antigénique A de la protéine de fusion du VRS présente 92 % d'homologies entre les deux sous-types A et B du VRS (40).

Le palivizumab exerce une puissante activité neutralisante vis-à-vis du VRS et une activité d'inhibition vis-à-vis des variétés des sous-types des chaînes A et B.

Approximativement, cette puissance apparaît de 50 à 100 fois plus importante par rapport aux Ig IV spécifiques *in vitro* et sur le modèle du Rat Cotton (43) ; ainsi le palivizumab peut être administré dans un plus petit volume, évitant le temps prolongé d'une perfusion (8).

Des études *in vitro* ont permis la détermination de la constante de dissociation (Kd) (palivizumab – protéine F) qui est de 1,4 nmol/l (40).

### ■ Études de dose chez l'animal

Chez des rats Cotton, des doses de 2,5 et 5 mg/kg, administrées par voie IM ou IV, réduisent la réplication virale des sous-types A et B du VRS d'au moins 99 % dans les poumons au 4<sup>ème</sup> jour suivant l'administration.

Des doses plus faibles sont moins efficaces (40, 43).

Il a été montré qu'une concentration sanguine de 40 µg/ml devait entraîner une réduction de 99 % des titres mesurables de virus dans les bronches. Il a été établi que 40 µg/ml constituait la concentration optimale dans le cadre d'une prophylaxie (9).

### ■ Études de dose chez l'homme

Des études de phase I et II ont permis de démontrer qu'une dose mensuelle de 15 mg / kg par voie IV ou IM permettait d'atteindre et de maintenir une concentration sanguine de 40 µg/ml, taux protecteur, et supérieur à 40 µg/ml après la seconde injection (9).

## Étude clinique

### En bref

L'évaluation clinique du palivizumab repose sur un seul essai contrôlé, contre *placebo*, et multicentrique, mené chez 1 502 enfants à haut risque d'infection à VRS (enfants prématurés, enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire) : l'étude IMPACT. La posologie retenue a été d'une injection IM de 15 mg/kg une fois par mois pendant la période à risque (d'octobre/novembre à mars/avril) soit un total de 5 injections. Les cardiopathies congénitales - exceptées les persistance du canal artériel et les défauts septaux sans retentissement hémodynamique - ont constitué un critère d'exclusion. Cette étude a mis en évidence une réduction globale de 55 % du taux d'hospitalisation liée au VRS dans le groupe palivizumab ainsi qu'une réduction de 42 % de la durée d'hospitalisation. La diminution de ce taux d'hospitalisation - observée dès la première injection - pourrait résulter en partie de l'évolution de la prise en charge, des bénéfices apportés par l'éducation de l'entourage et de la mise en œuvre plus facile et rapide de la thérapeutique. Les effets indésirables observés dans le groupe palivizumab (11 %) ont été mineurs et comparables à ceux observés dans le groupe *placebo* (10 %).

**Tableau VI : Palivizumab - Étude clinique dans le traitement de la bronchiolite à VRS - Essai IMPACT.**

Méthodologie	Inclusion-Exclusion	Résultats/Conclusion
<b><i>Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants - 1998 (25).</i></b>		
<p><b>Objectif</b>  <i>Objectifs primaires</i> : étude de l'efficacité en termes de réduction de l'incidence des hospitalisations liées au VRS et de la sécurité d'utilisation du palivizumab chez ces patients.  <i>Objectifs secondaires</i> : étude du type d'hospitalisation (en service de soins intensifs ou non), de l'incidence et du nombre total de jours d'hospitalisation, et de l'incidence de l'otite moyenne.</p> <p><b>Méthodologie</b>  Étude contrôlée, contre <i>placebo</i>, multicentrique {139 centres : États-Unis (n = 119), Angleterre (n = 11) et Canada (n = 9)}.  1 502 enfants.</p> <p><b>Schéma posologique</b>  * <u>Groupe 1</u> (n = 1002) :  Palivizumab IM  15 mg/kg une fois par mois pendant la période à risque soit un total de 5 injections.  * <u>Groupe 2</u> (n = 500) :  <i>placebo</i></p> <p><b>Durée de l'étude</b> :  celle de l'épidémie à VRS :  (d'octobre/ novembre à mars/avril).</p> <p><b>Conclusion CNHIM</b>  Le taux d'hospitalisation dans le groupe contrôle a évolué par rapport aux essais concernant les immunoglobulines intraveineuses dirigées contre le VRS : 20 % dans l'essai NIAID (1993), 13,5 % dans l'essai PREVENT (1994-95) et 14,9 % dans l'essai Cardiac (1992-95), contre 10,6 % avec le palivizumab (étude IMPACT) (1996-97).  Le nombre de sujets à traiter pour éviter une hospitalisation est de 17,2. Cette diminution pourrait résulter en partie de l'évolution de la prise en charge, des bénéfices apportés par l'éducation de l'entourage et de la mise en œuvre plus facile et rapide de la thérapeutique (9, 28, 42).</p>	<p><b>Inclusion</b>  Enfants à haut risque d'infection à VRS (enfants prématurés, enfants atteints de DBP)  - Prématurité (âge gestationnel ≤ 35 semaines ; âge : 6 mois ou moins).  - Enfant de moins de 24 mois avec un diagnostic de DBP au début de l'épidémie à VRS.</p> <p><b>Exclusion</b>  Cardiopathies congénitales, exceptées les persurances du canal artériel et les défauts septaux sans retentissement hémodynamique.</p> <p><b>Évaluation</b>  - Incidence des hospitalisations pour infection à VRS.  - Nombre de jours d'hospitalisation pour infection à VRS.  - Nombre de jours avec oxygénodépendance.  - Fréquence du nombre de jours en unité de soins intensifs ou en ventilation assistée.</p> <p>DBP : dysplasie bronchopulmonaire.</p>	<p><b>Résultats</b></p> <p>* <u>Taux d'hospitalisation pour infection à VRS</u>  - Groupe 1 : 4,8 % ; groupe 2 : 10,6 %.  - Enfants avec DBP :  groupe 1 : 7,9 % ; groupe 2 : 12,8 % (p = 0,038).  - Enfants prématurés :  groupe 1 : 1,8 % ; groupe 2 : 8,1 % (p &lt; 0,001).  - Réduction globale de 55 % dans le groupe palivizumab <i>versus placebo</i> (p &lt; 0,001).</p> <p>* <u>Durée d'hospitalisation pour infection à VRS</u>  - Réduction globale de 42 % dans le groupe palivizumab <i>versus placebo</i> (p : NR).  - Nombre de jours d'hospitalisation liée au VRS :  groupe 1 : 36,4 jours pour 100 patients,  groupe 2 : 62,5 jours pour 100 patients (p &lt; 0,001).</p> <p>* <u>Nombre de jours sous oxygénothérapie</u>  groupe 1 : 30,3 ; groupe 2 : 50,6 (p &lt; 0,001).</p> <p>* <u>Nombre d'admissions en unité de soins intensifs</u>  groupe 1 : 1,3 % ; groupe 2 : 3 % (p = 0,026).</p> <p>* <u>Nombre de jours d'hospitalisations non en relation avec le VRS</u> :  groupe 1 : 88 ; groupe 2 : 118 (p = 0,369).</p> <p>* <u>Incidence de survenue d'au moins un épisode d'otite moyenne</u> :  groupe 1 : 40 % ; groupe 2 : 42 % (p = 0,505).</p> <p><b>Tolérance</b>  Les effets indésirables observés dans le groupe palivizumab (11 %) ont été mineurs et comparables à ceux observés dans le groupe <i>placebo</i> (10 %).  Les réponses anti-anticorps humains semblent être sans aucune significativité clinique.  Des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance suite à l'administration du palivizumab au cours d'une deuxième épidémie à VRS (25).</p> <p><b>Décès</b>  Cinq enfants (1,0 %) dans le groupe <i>placebo</i> et 4 enfants (0,4 %) dans le groupe palivizumab sont décédés pendant l'essai.  Aucun des décès n'était imputable au palivizumab.</p>

**Tableau VI : Palivizumab - Etude clinique dans le traitement de la bronchiolite à VRS - Essai IMPACT (suite).**

*Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody,  
reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants - 1998 (25).*

Dose	Incidence des hospitalisations au cours du traitement dues au VRS				% de réduction
	Groupe palivizumab (n = 1002)		Groupe placebo (n = 500)		
	Nombre d'hospitalisation	% d'hospitalisation	Nombre d'hospitalisation	% d'hospitalisation	
Dose 1 Mois 1 - 15 mg /kg	12*	1,8 %	9	1,8 %	33 %
Dose 2 Mois 2 - 15 mg /kg	16	1,6 %	16	3,2 %	50 %
Dose 3 Mois 3 - 15 mg /kg	13	1,3 %	18	3,6 %	64 %
Dose 4 Mois 4 - 15 mg /kg	7	0,7 %	6	1,2 %	42 %
Dose 5 Mois 5 - 15 mg /kg	2	0,2 %	5	1,0 %	80 %

Conclusion : la réduction du nombre d'hospitalisations est observée dès la première injection.

\* dont 3 enfants hospitalisés dans les 4 jours suivant la première injection

## Effets indésirables/décès

**Tableau VII : Effets indésirables et biologiques**

Effets indésirables les plus fréquemment rapportés	Palivizumab	Placebo*
Fièvre	2,8 %	3 %
Nervosité	2,5 %	2,6 %
Réaction au site d'injection	2,3 %	1,6 %
Diarrhée	1,0 %	0,4 %
Rash	0,9 %	0,2 %
Vomissements	0,3 %	0,4 %
Toux	0,3 %	0,2 %
Rhinite	0,3 %	0,6 %
<b>Perturbations biologiques</b>	<b>Palivizumab</b>	<b>Placebo</b>
Elévation des ALAT	0,3 %	0,4 %
Elévation des ASAT	0,5 %	0,6 %

\* différence non significative

## Renseignements thérapeutiques

### En bref

En France, le palivizumab, d'abord délivré dans le cadre d'une ATU de cohorte, bénéficie d'une AMM européenne depuis janvier 2000.

Il est indiqué dans la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS, ou chez les enfants de moins de 2 ans qui ont nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois.

La posologie recommandée est de 15 mg/kg, administrée par voie IM, de préférence à la face antéro-externe de la cuisse, une fois par mois pendant les périodes à risque d'infections communautaires à VRS.

Le palivizumab est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au palivizumab, à tout composant de la formulation, ou à d'autres anticorps monoclonaux humanisés.

Aucune interaction médicamenteuse n'a été décrite à ce jour, y compris avec les vaccins.

Le palivizumab a été approuvé par la FDA en juin 1998. En France, il a tout d'abord d'abord bénéficié d'une ATU de cohorte au cours de l'épidémie 1999-2000 puis d'une AMM européenne à partir de janvier 2000. Le médicament est inscrit sur la liste des médicaments agréés aux collectivités par arrêté du 25 août 2000 (3).

## ■ Indication (AMM européenne)

Prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS, ou chez les enfants de moins de 2 ans qui ont nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois.

## ■ Posologie (AMM européenne)

La posologie de palivizumab recommandée est de 15 mg/kg, administrée une fois par mois pendant les périodes à risque d'infections communautaires à VRS.

Lorsque c'est possible, la première dose doit être administrée avant le début de la saison de l'épidémie à VRS et les doses suivantes, chaque mois pendant toute la durée de cette saison.

Aucune donnée n'est disponible au delà de cinq injections pour une même saison.

Chez les enfants traités par le palivizumab et qui sont hospitalisés avec une infection à VRS, il est recommandé, pour réduire le risque de réhospitalisation, de poursuivre l'administration mensuelle des doses de palivizumab pendant toute la durée de l'épidémie à VRS.

## ■ Mode d'administration (AMM européenne)

Le palivizumab est administré à raison de 15 mg/kg une fois par mois par voie IM, de préférence à la face antéro-externe de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique.

L'injection doit être pratiquée selon les conditions habituelles d'asepsie. La dose doit être fractionnée si le volume à injecter dépasse 1 ml.

## ■ Contre-indications (32)

Le palivizumab est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au palivizumab, à tout composant de la formulation, ou à d'autres anticorps monoclonaux humanisés.

## ■ Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi (32)

- Aucune donnée n'est disponible au delà de cinq injections pour une même saison d'épidémie à VRS.
- Aucune donnée n'est disponible chez les nourrissons ayant une maladie cardiaque congénitale.
- Aucune réaction anaphylactique n'a été observée au cours des essais cliniques portant sur des adultes et des enfants ayant reçu le palivizumab, mais toute administration parentérale de protéines telles que le palivizumab peut être associée à un risque de réactions allergique ou anaphylactique. Les médicaments pour le traitement des réactions d'hypersensibilité sévères doivent être disponibles pour une utilisation immédiate, comme après administration de tout médicament contenant des protéines.
- Une infection aiguë modérée à sévère ou une maladie fébrile peut justifier l'ajournement de l'administration de palivizumab, à moins que le médecin n'estime que la non-administration de palivizumab n'entraîne un risque encore plus grand.
- Une maladie fébrile légère, telle qu'une infection légère des voies respiratoires supérieures, ne nécessite généralement pas de différer l'administration de palivizumab.
- Comme pour toute injection intramusculaire, le palivizumab doit être administré avec prudence chez les patients présentant une thrombopénie ou un trouble de la coagulation.
- Le flacon à usage unique de palivizumab ne contient pas de conservateur. Les injections doivent être pratiquées dans les 3 heures suivant la reconstitution.

## ■ Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction (32)

Aucune étude formelle des interactions médicamenteuses n'a été réalisée, toutefois aucune interaction n'a été décrite jusqu'à ce jour.

Au cours des essais cliniques de phase III, les proportions de patients dans les groupes *placebo* et palivizumab à qui ont été administrés les vaccins usuels de l'enfance, le vaccin antigrippal, des bronchodilatateurs ou des corticostéroïdes ont été comparables et aucune augmentation des effets indésirables n'a été observée parmi les patients recevant ces médicaments. Comme l'anticorps monoclonal est spécifique du VRS, le palivizumab ne devrait pas interférer avec la réponse immunitaire aux vaccins.

## Recommandations d'utilisation

### En bref

En France, un consensus, établi par quatre sociétés savantes, a restreint les indications de l'AMM du palivizumab, définissant des recommandations d'utilisation avant la saison 1999-2000 chez les patients les plus à risque de développer une forme sévère d'infection à VRS.

Le traitement préventif ne doit pas être systématique mais doit être discuté au cas par cas.

### ■ Aux États-Unis

Aux États-Unis, des recommandations d'utilisation du palivizumab ont été présentées par l'American academy of pediatrics. Il en ressort que le traitement préventif ne doit pas être envisagé en cas de cardiopathie congénitale cyanogène, sauf en cas de pathologie cardiaque asymptomatique ou de facteur de risque associé (pathologie respiratoire chronique, prématurité) (2, 9).

### ■ En France

En France, un consensus, plus restreint, définissant des recommandations d'utilisation avant la saison 1999-2000, a été établi par quatre sociétés savantes (société française de pédiatrie, fédération nationale des pédiatres néonatalogistes, groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, club de pneumologie et d'allergologie pédiatrique). Il indique que :

" La prescription de SYNAGIS® est plus particulièrement recommandée chez les patients les plus à risque de développer une forme sévère d'infection à VRS :

- les enfants de moins de 6 mois au début de la période de l'épidémie, nés prématurés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines, avec antécédents de DBP (oxygène-dépendance au 28<sup>ème</sup> jour de vie),

- les enfants de moins de 2 ans, anciens prématurés nés à un terme inférieur ou égal à 35 semaines, porteurs d'une DBP et traités au long cours au début de la période de l'épidémie.

Quel consensus sera dégagé dans les années à venir, compte tenu de l'évolution des données épidémiologiques locales régionales (il n'est pas certain que les limites de l'épidémie soient les mêmes à Paris et dans le reste de la France) et de la définition des groupes à risque ?

Le traitement préventif ne doit pas être systématique mais doit être discuté au cas par cas.

## Bilan de l'utilisation du palivizumab au cours de la saison 1999/2000 en France

### En bref

Pendant la période où le palivizumab disposait d'une ATU de cohorte, 516 enfants ont été traités. 39 enfants atteints de bronchiolites dues au VRS ont été hospitalisés. Sur ces 39 enfants, 32 présentaient une dysplasie bronchopulmonaire. L'incidence d'hospitalisation liée au VRS a été déterminée à 7,6 %, résultat comparable à celui observé dans le groupe palivizumab au cours de l'essai multicentrique IMPACT.

En date du 27 avril 2000, 547 nourrissons ont fait l'objet d'une demande d'inclusion dans le cadre de l'ATU de cohorte. Seuls 516 enfants ont reçu au moins une injection.

Trente enfants inclus initialement dans l'ATU de cohorte (dont un doublon) n'ont jamais été traités. Parmi les raisons évoquées, il faut relever l'absence de motif ou encore le refus des parents. L'analyse de la population de nourrissons traités confirme le strict respect des recommandations proposées (31).

Les enfants traités se sont répartis comme suit : 51 % des enfants traités par palivizumab avaient un âge gestationnel égal ou inférieur à 28 semaines, 37 % un âge compris entre 28 et 32 semaines, 6 % entre 33 et 35 semaines et 6 % de plus de 35 semaines. Soit au total, 88 % avaient un âge gestationnel inférieur ou égal à 32 semaines.

Trois cent vingt cinq enfants (soit 63 % d'entre eux) présentaient une pathologie sous-jacente qui expose à un haut risque de complications respiratoires graves, dont 77,5 % de dysplasie bronchopulmonaire (DBP).

Au cours de l'ATU, 39 enfants atteints de bronchiolites dues au VRS ont été hospitalisés. Les hospitalisations de ces 39 enfants se sont réparties de la façon suivante : 32 hospitalisations en service de pédiatrie générale ou néonatalogie, 10 en réanimation ou en unité de soins intensifs. Sur ces 39 enfants, 32 présentaient une DBP. L'incidence d'hospitalisation liée au VRS a été déterminée à 7,6 %, résultat comparable à celui observé dans le groupe palivizumab au cours de l'essai multicentrique IMPACT.

## Dispensation et prise en charge

\* *La circulaire DGS/DSS/DHOS n°2000/512 en date du 10 octobre 2000* (10) précise les conditions de délivrance et de prise en charge du SYNAGIS®. Il est dispensé par les pharmacies à usage intérieur des établissements publics de santé.

Lorsque l'administration du palivizumab est effectuée dans le cadre d'une hospitalisation, son coût est pris en charge par la dotation globale de l'hôpital.

En ambulatoire, c'est à dire en consultation externe, son coût est imputé sur le budget " risque " de la Sécurité Sociale. La prise en charge à 100 % est assurée dans le cadre des indications recommandées par les sociétés savantes dont la Société Française de Pédiatrie. C'est après établissement par le médecin traitant d'un protocole d'accord inter régime (PIRES) que le patient reçoit de sa caisse d'assurance maladie cette prise en charge de 100 %. Si le patient ne bénéficie pas de cette prise en charge, le médicament, rétrocédé, n'est remboursable qu'à 65 %.

Le traitement ne peut être initié au delà du 31 décembre.

### **Remarque :**

En l'absence à ce jour d'une circulaire DGS/DSS/DHOS pour la saison 2001-2002, il est permis de s'interroger sur la période d'administration du palivizumab : en effet, il semble légitime compte tenu de l'efficacité immunologique et clinique obtenu dès la première injection, de traiter les nourrissons passé le mois de janvier voire février.

La prescription émane d'un médecin exerçant dans un établissement de santé, attestant du respect des indications reconnues.

Le palivizumab est remboursé sur présentation d'une facture établie à partir du prix d'achat par l'établissement majoré d'une marge forfaitaire de 100 francs par acte de dispensation.

## Place du palivizumab dans la prévention des bronchiolites à VRS

Les avantages du palivizumab par rapport aux immunoglobulines IV spécifiques sont les suivants (cf Tableau VIII) :

- une injection IM (0,15 ml/kg/mois),
- l'absence d'interférence avec le calendrier vaccinal,
- un risque moindre de transmission d'agents infectieux tels que le virus de l'hépatite C (8, 16, 28).

## Conclusion

Le palivizumab est une molécule innovante, qui vise à prévenir les infections à VRS, potentiellement sévères chez certains enfants, notamment les enfants prématurés et ceux souffrant d'une maladie pulmonaire chronique.

En effet, sur ces terrains, le risque d'hospitalisation est très important et la morbidité est majorée (nécessité de séjours en soins intensifs et ventilation assistée).

La mise à disposition de ce nouveau médicament souligne tout l'intérêt de l'élaboration de recommandations pour une prise en charge optimale de la bronchiolite à VRS (19).

Une AMM a été obtenue en janvier 2000. Dans l'état actuel des connaissances, il convient de restreindre les indications aux enfants les plus à même de développer une forme grave d'infection respiratoire à VRS, c'est à dire l'enfant prématuré et/ou l'enfant présentant une dysplasie bronchopulmonaire.

Des études complémentaires sont nécessaires afin de déterminer l'efficacité et la tolérance du palivizumab, notamment chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale ou de déficit immunitaire (42).

L'impact économique en fonction des bénéfices apportés doit aussi être pris en compte.

Une approche vaccinale de la bronchiolite pose des problèmes chez les très jeunes nourrissons et les nouveau-nés en raison d'une immunogénicité relativement pauvre des candidats vaccins.

Toutefois, de nouvelles voies de recherche sont à l'étude avec des vaccins vivants atténués, des vaccins à sous-unités virales (protéines F et G), voire l'utilisation de peptides synthétiques. Ils s'avèrent immunogènes et protecteurs chez l'animal. Il reste cependant à vérifier ces observations chez le petit nourrisson (20).

L'immunisation active de la mère par le biais d'un vaccin à base de sous-unités du VRS pourrait être un modèle intéressant. Elle permettrait la fabrication d'anticorps maternels susceptibles d'être transmis à l'enfant né à terme. Enfin, une combinaison entre l'immunité active et l'immunité passive pourrait être envisagée en dernier lieu (18).

**Tableau VIII : Critères comparatifs entre les immunoglobulines intraveineuses anti-VRS et le palivizumab.**

	<b>Immunoglobulines Intraveineuses anti-VRS</b>	<b>Palivizumab</b>
<b>Présentation</b>	Anticorps polyclonaux (Ig issues de pools de plasma)	Anticorps monoclonal humanisé
<b>Activité</b>	—	Le palivizumab est 50 à 100 fois plus actif contre le VRS ( <i>in vitro</i> et sur modèle rat Cotton)
<b>Posologie</b>	750 mg/kg/dose (soit 15 ml/kg/dose) une fois par mois pendant 5 mois	15 mg/kg/dose (soit 0,15 ml/kg/dose) une fois par mois pendant 5 mois
<b>Voie d'administration</b>	Intraveineuse	Intramusculaire
<b>Pathologie cardiaque congénitale</b>	Contre-indication (2, 9)	Administration non recommandée (2, 9)
<b>Efficacité clinique</b>	Réduction de l'incidence de l'hospitalisation liée au VRS chez l'enfant à risque	Réduction de l'incidence de l'hospitalisation liée au VRS chez l'enfant à risque
<b>Interactions</b>	Avec le programme vaccinal	Aucune à ce jour
<b>Transmission virale</b>	Transmission théorique du virus de l'hépatite C (traitement solvant/détergent)	Aucune
<b>Effets indésirables</b>	Surcharge liquidienne (1- 2 %) Fièvre (6 %) Anaphylaxie	Erythème et douleur localisés au foyer d'injection Rash Fièvre (1 à 3 %)
<b>Statut</b>	Pas d'AMM en France Admis par la FDA : RespiGard®	AMM européenne

## Références bibliographiques

- 1 - ANAES. Conférence de consensus sur la bronchiolite du nourrisson. Rev Prat (Médecine générale) 2000 ; **14** (513) : 1877-82.
- 2 - American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections : Indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. Pediatrics 1998 ; **102** (5) : 1211-6.
- 3 - Arrêté du 25 août 2000 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. JO ; 2000 : 13894-5.
- 4 - Aujard Y. Infections à virus respiratoire syncytial et ribavirine : la controverse continue. Arch Pédiatr 1998 ; **5** : 107-10.
- 5 - Baker DE. Palivizumab and rifapentine. Hosp Pharm 1999 ; **4** (1) : 65-86.
- 6 - Boithias C, Andre P. Spécificité de la prise en charge du grand prématuré. Réal Pédiatr 1999 ; **39** : 4-8.
- 7 - Bourrillon A, Aujard Y, Costa M, Gaudelus J. Bronchiolites aiguës du nourrisson, évaluation clinique et caractères de gravité. Journées Parisiennes de Pédiatrie, Flammarion Médecine-Sciences, 1999 : 227-235.
- 8 - Buck Marcia L. Palivizumab : Use in the prevention of respiratory syncytial virus infections. Health Care Professionals of the Children's Medical Center. Pediatr Pharmacother 1998 ; **4** (9).
- 9 - Canfield SD, Simoes EA. Prevention of respiratory syncytial virus (RSV) Infection : RSV Immune Globulin Intravenous and Palivizumab. Pediatr Ann 1999, **28** (8) : 507-14.
- 10 - Circulaire DGS/DSS/DHOS n°2000/512 du 10 octobre 2000, relative à la délivrance et à la prise en charge de certains médicaments.
- 11 - Chevallier B. Prise en charge des bronchiolites du nourrisson aux urgences hospitalières. Réal Pédiatr 1999 ; **46** : 23-6.
- 12 - Chipps B, Sullivan WF, Portnoy JM. Alpha-2A-interferon for treatment of bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus. Pediatr Infect Dis J 1993 ; **12** (8) : 653-8.
- 13 - Collectif. Virus Respiratoire Syncytial, dans Virologie Médicale, Mammette A., 14ème édition 1992, éditions C. et R. : 302-309.
- 14 - Collectif. Les bronchiolites aiguës du nourrisson, sous la coordination de G. Dutau. 75 pages. Novembre 1998.
- 15 - Comité des maladies infectieuses et d'immunisation, Société Canadienne de Pédiatrie. L'utilisation de la ribavirine dans le traitement des infections causées par le virus respiratoire syncytial. Paediatr Child Health 1997 ; **2** (5) : 349-52.

- 16** - Comité des maladies infectieuses et d'immunisation, Société Canadienne de Pédiatrie. Le palivizumab et l'immuno-globuline 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.
- 17** - Dutau G. Bronchiolite du nourrisson. *Concours Méd*, 1998 ; **120** (42) : 3023-32.
- 18** - Englund JA. Prevention strategies for respiratory syncytial virus : Passive and active immunization. *J Pediatr* 1999 ; **135** (2, part 2) : S38-S44.
- 19** - Fauroux B, Lacaze T, Kimpen J. Respiratory syncytial virus : Clinical course and current treatment options. *J Resp Dis Pediatr* 2000 ; **2** (4 suppl) : S4-S9.
- 20** - Gaudelus J. Bronchiolite à VRS : Immunoprophylaxie et vaccins. Journées Parisiennes de Pédiatrie, Flammarion Médecine-Sciences, 1999 : 259-266.
- 21** - Gaudelus J, Bourillon A. Bronchiolites : Facteurs de gravité et surinfections. *Méd Thérap Pédiatr* 1999 ; **2** (HS) : 59-63.
- 22** - Gendrel D, Moulin F, Thélot B. Bronchiolites et autres épidémies hivernales. Aspects épidémiologiques. Journées Parisiennes de Pédiatrie, Flammarion Médecine-Sciences, 1999 : 237-244.
- 23** - Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *N Engl J Med* 1993 ; **329** (21) : 1524-30.
- 24** - Guerguerian AM, Gauthier M, Lebel MH et al. Ribavirin in ventilated respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Am J Resp Crit Care Med* 1999 ; **160** : 829-34.
- 25** - 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.
- 26** - Magny F. Conséquences respiratoires de la prématurité. Communication, 4 octobre 1999.
- 27** - Meissner HC, Groothuis JR. Immunoprophylaxis and the control of RSV disease. *Pediatrics* 1997 ; **100** (2) : 260-3.
- 28** - Meissner HC, Welliver RC, Chartrand S et al. Immuno-prophylaxis 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** (3) : 223-31.
- 29** - Perlstein PH, Kotagal UR, Bolling C et al. Evaluation of an evidence-based guideline for bronchiolitis. *Pediatrics* 1999 ; **104** (6) : 1334-41.
- 30** - 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.
- 31** - Rapport final de l'ATU de Cohorte relative au SYNAGIS (Palivizumab), Août 2000, Laboratoires Abbott France.
- 32** - Résumé Caractéristiques Produit : Synagis®, Abbott France.
- 33** - Rimensberger PC, Burek-Kozłowska A, Morell A et al. Aerosolized immunoglobulin treatment of respiratory syncytial virus infection in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996 ; **15** (3) : 209-16.
- 34** - Robinson RF, Nahata MC. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin and palivizumab for prevention of RSV infection. *Am J Health-System Pharma* 2000 ; **57** (3) : 259-67.
- 35** - Rodriguez WJ. Management strategies for respiratory syncytial virus infections in infants. *J Pediatr* 1999 ; **135** (2, part 2) : S45-S50.
- 36** - 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** (3) : 454-61.
- 37** - Rodriguez WJ, Gruber WC, Groothuis JR et al. Respiratory syncytial virus immune globulin treatment of RSV lower respiratory tract infection in previously healthy children. *Pediatrics* 1997 ; **100** (6) : 937-42.
- 38** - Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J et al. Dexamethasone in bronchiolitis : a randomized controlled trial. *Lancet* 1996 ; **348** (3) : 292-5.
- 39** - Saez-Llorens X, Castano E, Null D et al. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 1998 ; **17** (9) : 787-91.
- 40** - Scott LJ, Lamb HM. Palivizumab. *Drugs* 1999 ; **58** (2) : 305-13.
- 41** - Simoes EA, 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** (4) : 492-9.
- 42** - Storch GA. Humanized monoclonal antibody for prevention of respiratory syncytial virus Infection. *Pediatrics* 1998 ; **102** (3, part 1) : 648-51.
- 43** - Subramanian KNS, Weisman LE, Rhodes T et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 1998 ; **17** (2) : 110-5.
- 44** - Tournier G, Clément A, Fauroux B. Actualités sur la bronchiolite aiguë du nourrisson. *Réal Pédiatr* 1999 ; **37** : 22-4.
- 45** - Wandstrat TL. Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous. *Ann Pharmacother* 1997 ; **31** (1) : 83-8.
- 46** - Young J. Development of a potent RSV-specific monoclonal antibody for the prevention of serious lower respiratory tract disease in infants. Document Abbott France : 4 pages.
- 47** - Études MI-CP 005.011.012.026 du Dossier d'AMM.

# Traitements de la bronchiolite à VRS : place du palivizumab

## 2. Évaluation pharmaco-économique

Samuel Limat\*, Marie-Christine Woronoff-Lemsi\* et la participation du comité de rédaction

\* Service Pharmacie - CHU Besançon - Bld Fleming, 25 030 Besançon cedex

Remerciements : Bertrand Chevallier (Boulogne Billancourt), Dominique Gendrel (Paris), Georges Teyssier (St Étienne)

## Introduction

L'étude clinique IMPACT a démontré qu'une prophylaxie par palivizumab débouche sur une réduction significative du taux d'hospitalisation due aux bronchiolites à VRS chez les enfants à risque (24).

Seules deux études pharmaco-économiques sont publiées sur ce sujet (10, 14) : l'étude de coût-bénéfice de Marchetti et l'étude de coût-efficacité de Joffe. Elles se différencient par la méthode utilisée, le critère de jugement retenu, les coûts pris en compte, ainsi que le point de vue de l'analyse (cf Tableau I).

## Prévention et pharmaco-économie

L'approche économique est essentielle dans le domaine de la prévention. Elle est en particulier incontournable dans la mise en place de programmes de dépistage ou de vaccination à large échelle.

Il s'agit d'investir des ressources (médicaments, personnel, campagnes d'information...) afin d'améliorer ou de préserver l'état de santé d'une population définie. Les décideurs doivent disposer d'évaluations robustes sur le niveau réel de l'investissement à entreprendre (coût de la mesure) et sur le résultat attendu au niveau collectif (notion de «rentabilité»).

Ces analyses font le plus souvent appel à la modélisation (25). Les modèles utilisés intègrent tous les paramètres cliniques pertinents, de la mise en œuvre de la prévention au résultat final.

La construction de ces modèles repose sur des probabilités de survenue d'événements et des coûts unitaires par branche (26). Ils conduisent pour chaque branche principale (prévention ou non) à un résultat (nombre de décès...) et à un coût global pour une même population théorique, et permettent ainsi de confronter les surcoûts et les bénéfices éventuels engendrés par la mesure de prévention.

## Approche coût-bénéfice (étude de Marchetti)

### ■ Présentation de l'étude (14)

La question explorée par Marchetti dans son étude coût-bénéfice est relativement simple :

le coût de la prévention par palivizumab est-il compensé par la réduction des dépenses liées à l'infection à VRS (hospitalisation, soins ambulatoires) ? c'est à dire quelle est la différence entre les coûts engagés et les coûts évités ?

Le point de vue retenu est celui du payeur.

L'analyse prend en compte uniquement des coûts directs, hospitaliers et ambulatoires, sur une période limitée à la saison à risque<sup>(a)</sup>.

Le modèle appliqué à des enfants à risque introduit successivement 3 niveaux :

- prophylaxie ou non par palivizumab,
- hospitalisation ou non,
- probabilité et sévérité d'infection respiratoire chez les enfants ne nécessitant pas un recours à l'hospitalisation.

Dans ce type d'analyse, le résultat de la mesure est exprimé en unité monétaire (25).

### ■ Modèle utilisé

#### 1. Description

Le modèle utilisé repose sur quatre données majeures :

- le taux d'hospitalisation sans prophylaxie,
- la réduction de ce taux obtenue avec le palivizumab,

<sup>(a)</sup> Dans ce type d'étude, la perspective de la société est généralement recommandée ; ici, il faudrait intégrer les coûts indirects qui peuvent être importants par exemple en terme de perte de productivité, de salaire des parents... lors d'hospitalisation ou de maladie.

- le coût moyen d'une hospitalisation,
- le coût de prise en charge ambulatoire d'une infection respiratoire chez un enfant ne nécessitant pas d'hospitalisation.

## 2. Taux d'hospitalisation

Sept taux d'hospitalisation sans prophylaxie, issus de cohortes, d'essais thérapeutiques ou même de regroupements d'essais, et tous publiés, sont utilisés. Ils varient de 10,6 à 42,6 %.

De même, quatre taux de réduction d'hospitalisation par le palivizumab sont pris en compte :

- 55 % : essai IMPACT,
- 61 % : cohorte historique *versus* bras palivizumab de l'essai IMPACT,
- 8 et 72 % : bornes inférieure et supérieure de l'essai IMPACT.

## 3. Coûts

Les coûts pris en compte, dont la structure exacte n'est pas présentée par les auteurs, incluent :

- les coûts de prévention (non détaillés),
- les frais d'hospitalisation,
- les dépenses ambulatoires chez les enfants non hospitalisés.

Ces différents coûts sont issus d'analyses de dossiers, d'avis d'experts ou de la littérature.

Seuls les coûts d'hospitalisation sont présentés dans l'article ; ils varient de 10 236 à 166 375 US\$ par épisode.

## ■ Résultats

Il est difficile de présenter tous les résultats de cette étude. En effet, elle fait varier de façon très large tous les paramètres utilisés dans le modèle, génère de nombreuses combinaisons possibles qui peuvent être assimilées *de facto* à une analyse de sensibilité.

Avec une efficacité de 55 % sur la réduction d'hospitalisation, l'impact économique du palivizumab varie d'un surcoût de 3 524 US\$ à un coût évité de 34 856 US\$ par patient traité (de + 3 524 à -34 856 US\$) !

Des résultats comparables sont obtenus avec les trois autres taux d'efficacité étudiés.

De façon générale, il faut retenir de cette analyse que dans la très grande majorité des combinaisons explorées, l'utilisation du palivizumab se traduit par un surcoût non négligeable par patient traité.

Les résultats de l'analyse les plus favorables au palivizumab (grâce aux coûts évités) sont obtenus en combinant des taux élevés d'hospitalisation sans prophylaxie (> 30 %) et des coûts d'hospitalisation élevés (> 68 000 US\$).

Une analyse complémentaire, réalisée par sous-groupes de patients à risque (données d'efficacité issues de l'essai IMPACT), débouche sur des résultats similaires, même si le profil économique du palivizumab semble plus intéressant chez les enfants prématurés nés entre 32 et 35 semaines de gestation, en particulier sans dysplasie broncho-pulmonaire.

## Approche coût-efficacité (étude de Joffe)

### ■ Présentation de l'étude (10)

L'approche retenue par Joffe est différente de celle de l'étude précédente.

Deux analyses coût-efficacité successives comparent trois stratégies envisageables :

- absence de prophylaxie *versus* prophylaxie par immunoglobulines anti-VRS (disponibles aux USA),
- absence de prophylaxie *versus* palivizumab (seuls les résultats concernant le palivizumab sont présentés ici).

Deux critères d'efficacité sont successivement utilisés : le nombre d'hospitalisations évitées et le nombre d'années de vie gagnées.

Dans l'étude précédemment décrite, les coûts de prévention et ceux liés à l'infection à VRS étaient directement confrontés. Ici, ils sont additionnés afin d'obtenir un coût global (investissement + conséquences financières, positives ou négatives) par stratégie (prophylaxie ou non), qui est confronté au bénéfice clinique obtenu. Le résultat est donc exprimé en coût par hospitalisation évitée ou par année de vie gagnée.

Le point de vue retenu pour l'analyse est celui de la société. Les coûts directs et indirects pris en compte sont calculés sur une période de 12 mois.

## ■ Modèle utilisé

### 1. Description

Le modèle construit est à trois niveaux :

- prophylaxie ou non,
- recours à l'hospitalisation,
- et enfin, en cas d'hospitalisation, décès ou sortie en vie.

Ce modèle est appliqué à des sous-groupes d'enfants à risque, pour lesquels des taux d'hospitalisation en l'absence de prophylaxie différents ont été identifiés sur une large étude de cohorte rétrospective (n = 1 721) (8).

Ces sous-groupes sont constitués à partir de trois critères :

- 1) nombre de semaines de gestation à la naissance (23-32 *versus* 33-36),
- 2) durée d'oxygénothérapie après la naissance (< 28 jours *versus* > 28 jours),
- 3) mois de sortie d'hospitalisation après la naissance (septembre-novembre *versus* décembre-août).

## 2. Taux d'hospitalisation

Huit taux d'hospitalisation sont appliqués, débouchant sur huit ratios coût-efficacité différents du palivizumab.

L'efficacité du palivizumab mise en évidence dans l'essai IMPACT est utilisée pour l'analyse (réduction de 55 % du recours à l'hospitalisation). Elle est considérée comme équivalente dans tous les sous-groupes d'enfants.

## 3. Taux de mortalité

Un taux de mortalité de 1,2 %, issu de données agrégées provenant de trois études différentes, est appliqué à chaque enfant hospitalisé pour infection à VRS.

## 4. Nombre d'années de vie gagnées

Une espérance de vie théorique à la naissance de 75,2 ans aux USA est utilisée pour chaque enfant afin de calculer le nombre d'années de vie gagnées grâce à la prophylaxie.

## 5. Coûts

Les coûts sont issus de la cohorte rétrospective ou de données publiées. Ils associent coûts directs et coûts indirects.

### 5.1. Coûts directs

Les coûts directs concernent :

- la prophylaxie par palivizumab (médicament + administration) : sur la base de l'injections de quatre doses par enfant (2 800 US\$ au total par enfant),
- l'hospitalisation pour infection à VRS (8 502 US\$ par hospitalisation) ; ce coût d'hospitalisation est considéré comme équivalent dans tous les sous-groupes étudiés.

### 5.2. Coûts indirects

Les arrêts de travail d'un des deux parents, nécessaires à la réalisation de la prophylaxie, puis le cas échéant liés à l'hospitalisation de l'enfant, sont également intégrés à l'analyse.

Le calcul se fait sur la base de 11 US\$/heure soit 44 US\$ pour la prophylaxie par palivizumab. Le temps consacré par administration est de 2 heures, mais la moitié des visites étant considérée comme faisant partie de la surveillance habituelle de l'enfant et donc indépendante de la prophylaxie, seule 1 heure est retenue dans le coût.

Le coût par hospitalisation est de 358 US\$ (8 heures de travail par jour, 5 jours par semaine d'hospitalisation et durée moyenne d'hospitalisation évaluée à 5,7 jours).

Comme pour les analyses faisant appel à un critère d'efficacité à long terme, à savoir l'espérance de vie, un taux d'actualisation de 3 % est appliqué (13).

Enfin, la perte de productivité pour la société, liée à chaque décès, est intégrée dans l'analyse de sensibilité (984 000 US\$ par enfant décédé).

L'analyse de sensibilité fait par ailleurs varier le coût d'acquisition du palivizumab, de l'hospitalisation ainsi que l'efficacité du médicament.

## Résultats

### 1. Coût par hospitalisation

À partir des différents paramètres retenus, le coût par hospitalisation évitée varie selon les sous-groupes entre 12 000 et 420 000 US\$.

Il n'est inférieur à 20 000 US\$ que dans un seul cas où les éléments suivant sont réunis (enfants à haut risque) :

- 23 à 32 semaines de gestation,
- oxygénothérapie > 28 jours après la naissance,
- et sortie d'hospitalisation après la naissance, en période à risque (septembre-novembre).

### 2. Coût par année de vie gagnée

Le coût par année de vie gagnée est estimé entre 33 000 et 1 200 000 US\$.

Il n'est inférieur à 100 000 US\$ que dans le sous-groupe d'enfants à haut risque.

### 3. Analyse de sensibilité

Pour le sous-groupe d'enfants à haut risque, l'analyse de sensibilité met en évidence un coût par hospitalisation évitée variant de - 4 500 US\$ à + 33 000 US\$.

Chez les mêmes enfants, le coût d'une hospitalisation évitée est de 150 US\$ en intégrant la perte de productivité.

Dans tous les autres sous-groupes, les ratios demeurent très élevés, quels que soient les paramètres variant dans l'analyse de sensibilité.

## Discussion

Au regard des quelques résultats disponibles, l'approche pharmaco-économique doit pouvoir jouer pleinement un rôle d'aide à la décision concernant le positionnement du palivizumab dans la prévention de l'infection à VRS.

Les deux études présentées sont globalement bien conduites, répondant à la plupart des critères de qualité d'une analyse pharmaco-économique (25). Les approches coût-bénéfice et coût-efficacité semblent appropriées à la «problématique» palivizumab, et sont complémentaires pour une approche médico-économique globale.

De même, les points de vue retenus correspondent bien à une interrogation de santé publique. Les auteurs font varier les différents paramètres constitutifs des deux modèles, et offrent ainsi au lecteur un éventail de résultats possibles très large...

D'un point de vue méthodologique, il est regrettable que la structure des coûts utilisés dans les deux études soit très insuffisamment détaillée, alors qu'elle permettrait de déterminer de façon précise, au delà des paramètres majeurs (prévention, hospitalisation), la validité des modèles et leur aptitude à répondre aux questions posées.

L'étude IMPACT a montré une réduction du nombre d'hospitalisations dès la première injection IM de palivizumab et l'importance que celle-ci soit renouvelée tous les mois durant la période épidémique du VRS afin de maintenir une protection maximale contre les infections à VRS (24). Par ailleurs, certains auteurs ont pu estimer que quatre doses de palivizumab pouvaient se révéler insuffisantes pour couvrir cette période, et que le coût réel d'une prophylaxie efficace est sous-estimé (15, 20).

L'approche coût-efficacité basée sur l'espérance de vie est en théorie très attirante, car elle aborde bien le problème en terme sociétal, d'autant que le palivizumab permet une réduction significative des durées d'hospitalisation, des jours de supplémentation en oxygène et des admissions en unités de soins intensif pour les enfants traités et hospitalisés pour bronchiolite à VRS.

Cependant, il est à noter qu'en appliquant un taux de mortalité fixe à tous les enfants hospitalisés, et en considérant que le palivizumab permet une réduction significative de l'hospitalisation, les auteurs aboutissent mathématiquement à un nombre d'années de vie gagnées grâce à la prophylaxie. Or, l'essai IMPACT ne démontre aucun bénéfice significatif en terme de mortalité, voire même en terme de sévérité de la maladie et en particulier sur le recours à la ventilation assistée (15, 16, 24).

Si le modèle est par ailleurs conceptuellement et méthodologiquement très intéressant, les résultats de cette analyse paraissent pour l'heure peu contributifs.

Les résultats obtenus dans les deux analyses varient de façon très importante. Néanmoins, la prophylaxie par palivizumab se révèle très coûteuse dans la plupart des combinaisons explorées, quelle que soit l'approche retenue.

Dans l'étude coût-bénéfice, les résultats «favorables» (l'option prophylaxie génère des économies sur la population étudiée) sont obtenus en combinant des taux d'hospitalisation de base particulièrement élevés et des coûts d'hospitalisation très importants (68 000 à 166 000 US\$). A titre d'exemple, de tels coûts se rapprochent du coût global d'une allogreffe de moelle osseuse... (19).

Concernant le coût d'une hospitalisation évitée, il n'existe pas *a priori* de valeur «seuil» de référence. Par la technique du "willingness to pay" (combien êtes-vous prêt à payer pour tel résultat, tel bénéfice ?) appliquée à un échantillon restreint de décideurs dans le domaine de la santé, ce seuil est estimé pour l'infection à VRS à 5 800 US\$ (bornes extrêmes : 1 325 à 8 700 US\$) (18).

Dans le cas le plus favorable à l'alternative palivizumab, ce coût est 12 000 US\$ par hospitalisation évitée, mais passe en dessous de ce seuil dans certaines conditions de l'analyse de sensibilité pour le sous-groupe d'enfants à haut risque.

De façon plus générale, les données actuellement disponibles et intégrées dans les modèles font l'objet de nombreuses controverses.

Le bénéfice apporté par le palivizumab dépend du taux d'hospitalisation en l'absence de prophylaxie et de l'efficacité réelle du médicament.

D'après les données de l'essai IMPACT (10,6 % d'hospitalisation sans prophylaxie, réduction de 55 % du risque avec le palivizumab), le nombre de sujets à traiter (NNT) pour éviter une hospitalisation est de 17,2 (12).

Reposant uniquement sur le coût de la prophylaxie, le coût d'une hospitalisation évitée, estimé par deux auteurs est respectivement de 32 000 £, et de 66 000 à 216 000 US\$ (4, 22).

Un taux d'hospitalisation sans prophylaxie de 20,2 % a été décrit dans une étude randomisée ; cela conduirait à un NNT de 6, et améliorerait sensiblement le profil économique du palivizumab (5).

De même, le taux est estimé par une autre équipe à 11,2% sur une importante cohorte historique de 1 029 enfants à risque (21). À l'inverse, d'autres auteurs décrivent des taux d'hospitalisation inférieurs à 10,6% et estiment donc que le NNT et le coût d'une hospitalisation évitée découlant de l'essai IMPACT sont largement sous-estimés (1, 23).

Les modèles présentés sont construits autour d'une réduction du recours à l'hospitalisation de 55 %, observée dans l'essai IMPACT. Il est généralement difficile de reproduire en situation courante les résultats observés dans les essais thérapeutiques (15, 16). Ce problème d'efficacité théorique (efficacy) et d'efficacité en situation réelle (effectiveness) est souvent abordé dans le domaine de la pharmaco-économie et peut biaiser l'interprétation des études rattachées aux essais thérapeutiques (17).

En envisageant une efficacité totale du palivizumab (0 % d'hospitalisation), le coût par hospitalisation évitée s'élève à 42 000 US\$ (10).

Les coûts pris en compte dans les études sont restrictifs, et défavorisent peut-être l'option palivizumab. Ils n'intègrent en effet que la première hospitalisation, et ne concernent au maximum qu'une période de 12 mois (16). Une analyse pharmaco-économique optimale devrait intégrer les éventuelles ré-hospitalisations.

De même, les conséquences à long terme, à l'origine de dépenses de santé chroniques (asthme, insuffisance respiratoire...) devraient être prises en compte (2, 3).

Enfin, la maladie de l'enfant, et en particulier, le recours à l'hospitalisation ont sans doute un retentissement social et familial, et sont donc à l'origine de coûts intangibles, mais ces derniers restent difficilement mesurables (3, 25).

## Conclusion

Les analyses pharmaco-économiques sont encore insuffisantes pour établir des conclusions définitives sur l'intérêt de la prophylaxie des infections à VRS par le palivizumab. Même si les données disponibles sont limitées, il apparaît que le "profil économique" du palivizumab, s'il est administré à tous les patients à risque sans discrimination, n'est pas très favorable (6, 12).

Néanmoins, le ratio coût-bénéfice et/ou coût-efficacité peut se révéler acceptable pour certains sous-groupes d'enfants à haut risque. Il sera intéressant et indispensable de conduire des analyses pragmatiques, en situation, pour identifier ces groupes d'enfants (3, 15).

L'épidémiologie de l'infection à VRS et le recours à l'hospitalisation semblent très variables (7, 9). Ces évaluations devront être réalisées dans le cadre de recommandations locales ou régionales, et de systèmes de santé définis (11).

## Références bibliographiques

- 1 - Björklund L, Lindroth M, Polberger S, Selander B. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in premature infants. *Lancet* 2000 ; **355** (9199) : 235-6.
- 2 - Canfield S, Simoes E. Prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection : RSV immune globulin intravenous and palivizumab. *Pediatric Annals* 1999 ; **28** : 507-14.
- 3 - Connor E, Carlin D, Top F, Weisman L. Questions about palivizumab. *Pediatrics* 1999 ; **103** (2) : 535-6.
- 4 - Deshpande S. RSV prevention. *Arch Dis Child* 2000 ; **82** (1) : 88.
- 5 - Eppes S. Questions about palivizumab. *Pediatrics* 1999 ; **103** (2) : 534-5.
- 6 - Fox J. Impact-RSV Study Group report. *Pediatrics* 1999 ; **104** (4) : 994-5.
- 7 - Groothuis J. The pitfalls of using managed care databases in cost-effectiveness research. *Pediatrics* 1999 ; **104** : 1124-5.
- 8 - Joffe S, Escobar G, Black S, Armstrong M, Lieu T. Rehospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants. *Pediatrics* 1999 ; **104** (4) : 894-9.
- 9 - Joffe S, Lieu T, Escobar G. The critical role of population-based epidemiology in cost-effectiveness research. *Pediatrics* 2000 ; **105** (4) : 862-3.
- 10 - Joffe S, Ray T, Escobar G, Black S, Lieu T. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999 ; **104** (3) : 419-27.
- 11 - Kneyber M, Moll H, de Groot R. Treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 2000 ; **159** (6) : 399-411.
- 12 - Lee S, Robinson J. Questions about palivizumab. *Pediatrics* 1999 ; **103** (2) : 535-6.
- 13 - Limat S, Woronoff-Lemsi MC, et la participation du Comité de Rédaction. Nouveaux traitements de l'angor instable. Evaluation pharmaco-économique. *Dossier du CNIMH* 2000 ; **XXI** (3) : 72-82.
- 14 - Marchetti A, Lau H, Magar Raf, Wang L, Devercelli G. Impact of palivizumab on expected costs of respiratory syncytial virus infection in preterm infants : potential for savings. *Clin Therap* 1999 ; **21** (4) : 752-66.
- 15 - Moler F. RSV immune globuline prophylaxis: is an ounce of prevention worth a pound of cure ? *Pediatrics* 1999 ; **104** (3) : 559-60.
- 16 - Moler F, Brown R, Faix R, Gilsford J. Comments on palivizumab. *Pediatrics* 1999 ; **103** (2) : 495-7.
- 17 - Revicki D, Frank L. Pharmacoeconomics evaluation in the real world. Effectiveness versus efficacy studies. *Pharmacoeconomics* 1999 ; **15** (5) : 423-34.

Tableau I : Analyse des études selon la grille de Drummond.

Références	Point de vue	Type d'étude	Stratégies comparées	Origine des données	Coûts pris en compte
Marchetti (14)	Payeur	Analyse coût-bénéfice (non explicite dans l'article)	Prophylaxie par palivizumab <i>versus</i> Absence de prophylaxie	<b>Modélisation</b> construite à partir de différentes sources. *** <b>Taux d'hospitalisation sans prophylaxie :</b> → cohortes, → essais thérapeutiques, → données agrégées. *** <b>Efficacité du palivizumab :</b> → Essai IMPACT *** <b>Coûts utilisés dans le modèle :</b> → Analyses de dossiers, → Avis d'experts, → Littérature.	<b>Coûts directs</b> (structure mal détaillée) : <b>Prévention</b>  <b>Infection =</b> Hospitalisation + Dépenses ambulatoires *** <b>Période d'étude</b> limitée à la saison à risque
Joffe (10)  modèle 1	Société	Analyse coût-efficacité	Prophylaxie par palivizumab <i>versus</i> Absence de prophylaxie	<b>Modélisation</b> construite à partir de différentes sources. Appliquée à <b>8 sous-groupes</b> d'enfants à risque. *** <b>Taux d'hospitalisation sans prophylaxie pour chaque sous-groupe :</b> → large cohorte rétrospective *** <b>Efficacité du palivizumab</b> → Essai IMPACT *** <b>Coûts utilisés dans le modèle :</b> → cohorte rétrospective, → littérature, → estimation des auteurs pour les coûts indirects.	<b>Coûts directs :</b> Prophylaxie + Hospitalisation (structure non détaillée) *** <b>Coûts indirects :</b> Arrêt de travail d'un parent pour réaliser la Prophylaxie + Arrêt de travail d'un parent en cas d'hospitalisation *** <b>Période d'étude</b> étendue à 12 mois.

Critère d'efficacité	Résultats	Analyse de sensibilité	Commentaires CNHIM
<p><b>Réduction</b> du recours à l'hospitalisation et des dépenses ambulatoires.</p> <p>Est exprimée en <b>unité monétaire</b>.</p>	<p>Dans la majorité des combinaisons explorées, la prophylaxie par palivizumab se traduit par un <b>surcoût important par enfant traité pour le payeur</b> = l'investissement dans une prophylaxie <b>n'est pas économiquement compensé</b> par la réduction du recours à l'hospitalisation.</p> <p>***</p> <p>Profil moins négatif chez les enfants prématurés nés entre 32 et 35 semaines de gestation, sans dysplasie broncho-pulmonaire.</p>	<p>OUI</p> <p>Fait varier largement les paramètres du modèle :</p> <p>→ Taux d'hospitalisation sans prophylaxie,</p> <p>→ Efficacité du palivizumab,</p> <p>→ Coûts utilisés dans le modèle.</p>	<p>L'analyse est globalement bien conduite et <b>répond à la plupart des critères</b> de recevabilité d'une étude pharmaco-économique.</p> <p>L'absence de prise en compte des coûts indirects est dommage.</p> <p>***</p> <p>Profil médico-économique du palivizumab <b>peu attractif</b>.</p> <p>***</p> <p>Les résultats les plus favorables sont obtenus avec des coûts d'hospitalisation très élevés, <i>a priori</i> non transposables en France.</p>
<p><b>Nombre d'hospitalisations évitées</b> grâce à la prophylaxie par palivizumab.</p>	<p>Le coût d'une hospitalisation évitée est de <b>12 000 US\$</b> dans un sous-groupe particulier d'enfants à haut risque.</p> <p>Dans tous les autres cas, il est <b>supérieur à 20 000 US\$</b>.</p>	<p>OUI</p> <p>Fait varier largement les paramètres du modèle :</p> <p>→ Efficacité du palivizumab,</p> <p>→ Coûts de la prophylaxie et de l'hospitalisation utilisés dans le modèle.</p>	<p>L'analyse est globalement bien conduite et <b>répond à la plupart des critères</b> de recevabilité d'une étude pharmaco-économique.</p> <p>***</p> <p>Profil médico-économique du palivizumab <b>peu attractif</b> chez la majorité des enfants à risque.</p> <p>***</p> <p>L'analyse de sensibilité suggère un profil plus intéressant dans un sous-groupe d'enfants à haut risque :</p> <p>→ 23 à 32 semaines de gestation,</p> <p>→ oxygénothérapie &gt; 28 jours après la naissance,</p> <p>→ sortie d'hospitalisation en période à risque.</p>

**Tableau I : Analyse des études selon la grille de Drummond. (suite 1)**

Références	Point de vue	Type d'étude	Stratégies comparées	Origine des données	Coûts pris en compte
Joffe (10) modèle 2	Société	Analyse coût-efficacité	Prophylaxie par palivizumab  <i>versus</i>  Absence de prophylaxie	Modèle identique au précédent, avec l'intégration :  → d'un taux de mortalité en cas d'hospitalisation = 1,2 %,  → d'une espérance de vie estimée pour chaque enfant à 75,2 ans.	Coûts directs : Prophylaxie + Hospitalisation (structure non détaillée) ***  Coûts indirects : Arrêt de travail d'un parent pour réaliser la prophylaxie + Arrêt de travail d'un parent en cas d'hospitalisation + Perte de productivité estimée à 984 000 US\$ par enfant décédé intégrée à l'analyse de sensibilité. ***  Période d'étude étendue à 12 mois.

**18** - Robbins J, Tilford J, Jacobs R, Wheeler J, Gillaspay S, Schutze G. A number-needed-to-treat analysis of the use of respiratory syncytial virus immune globulin to prevent hospitalisation. Arch Pediatr Adolesc Med 1998 ; **152** : 358-66.

**19** - Schwarzenbach F, Woronoff-Lemsi MC, Deconinck E, Jacquet M, Hervé P, Cahn JY. Cost analysis of allogeneic bone marrow transplantation. Hematol Cell Ther 2000 ; **42** : 148-53.

**20** - Smith R, Boon R. Economic disadvantages of palivizumab. Arch Dis Child 2000 ; **82** (4) : 336.

**21** - Stevens T, Sinkin R, Hall C, Maniscalco W, McConnochie K. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier : hospitalization and economic implications of prophylaxis. Arch Pediatr Adolesc Med 2000 ; **154** (1) : 55-61.

**22** - Suresh G. Impact-RSV Study Group report. Pediatrics 1999 ; **104** (4) : 993-5

**23** - 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.

**24** - 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.

**25** - Woronoff-Lemsi MC, Limat S, et la participation du Comité de Rédaction. Evaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie. Dossier du CNHIM, 2000 ; **XXI** (1) : 40-51.

**26** - Woronoff-Lemsi MC, Limat S et la participation du Comité de Rédaction. Traitement actuel de l'hépatite C : place de la ribavirine. Evaluation pharmaco-économique. Dossier du CNIMH, 2000 ; **XXI** (4) : 38-45.

Critère d'efficacité	Résultats	Analyse de sensibilité	Commentaires CNHIM
Nombre d'années de vie gagnées grâce à la prophylaxie par palivizumab.	Le coût d'une année de vie gagnée est de <b>33 000 US\$</b> dans un sous-groupe particulier d'enfants à haut risque. *** Dans tous les autres cas, il est supérieur à <b>100 000 US\$</b> .	OUI  Fait varier largement les paramètres du modèle : → Efficacité du palivizumab, → Coûts de la prophylaxie et de l'hospitalisation utilisés dans le modèle.  ***  Intègre la perte de productivité liée au décès d'un enfant.	L'utilisation, comme critère de jugement, du nombre d'années de vie gagnées peut être discutée. En effet, il n'a jamais été démontré d'amélioration significative de la mortalité avec le palivizumab.  ***  Profil médico-économique du palivizumab <b>peu attractif</b> .  ***  Indépendamment de cette limite majeure, les ratios coût-efficacité obtenus sont très élevés, sauf dans le sous-groupe d'enfants identifié dans l'analyse précédente.

**Abstract**

## PALIVIZUMAB IN THE RSV BRONCHIOLITIS PREVENTION

Bronchiolitis is an acute viral infection of the lower respiratory tract which affects the less 2 old infant.

It is due to the respiratory syncytial virus (RSV) in 50 to 70 p.cent of cases.

The F and G proteins of the viral envelop produce the formation of neutralising antibodies. This formation is low in neonate or infant because of the immaturity of immune response. Then the protection could be effective only after numerous and successive infections.

RSV causes annual autumn-winter epidemics. In France they begin in October-November and develop during 5 to 6 months.

The managment of an acute bronchiolitis in neonates consists essentially in a symptomatic (enteral nutrition, kinesiotherapie, Trendelenburg's position). It does not exist any drug treatment really efficient neither symptomatic (beta2 – stimulant bronchodilators, corticoids) nor curative one (nebulized ribavirine, alfa-2a interféron, polyvalent immune globulin intravenous).

Prevention is then essential: health education of the family circle, washing one's hands... Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous are not commercialised in France. In this context a respiratory syncytial virus monoclonal antibody such as the palivizumab (Synagis® 50 mg, 100 mg) is very interesting. It recognises the F fusion protein in the RSV and then inhibits the fusion with the host cells. Intramuscularly or intravenous 15 mg/kg monthly doses allow to maintain optimal blood levels, i.e. slightly more than 40 mg/ml.

The clinical evaluation of palivizumab is based upon only one multicentric controlled trial (IMPACT), in 1502 infants with a high risk of RSV infection.

This study has showed a 55 p.cent global decrease of the hospitalization rate due to RSV and a 42 p.cent one of the hospitalization duration.

The palivizumab has obtained a European agreement in September 1999. It is commercialised in France since August 2000. It is indicated in the prevention of VRS respiratory infections in very precise and restrictive situations. As a very expensive drug its interest with a pharmacoeconomic point of view remains to be evaluated.

**Key words** : Antibodies, bronchiolitis, immune globulin, palivizumab, premature birth, RSV, review, prophylaxy.

# Traitements de la bronchiolite à VRS : place du palivizumab

## 2. Évaluation pharmaco-économique

Samuel Limat\*, Marie-Christine Woronoff-Lemsi\* et la participation du comité de rédaction

\* Service Pharmacie - CHU Besançon - Bld Fleming, 25 030 Besançon cedex

Remerciements : Bertrand Chevallier (Boulogne Billancourt), Dominique Gendrel (Paris), Georges Teyssier (St Étienne)

## Introduction

L'étude clinique IMPACT a démontré qu'une prophylaxie par palivizumab débouche sur une réduction significative du taux d'hospitalisation due aux bronchiolites à VRS chez les enfants à risque (24).

Seules deux études pharmaco-économiques sont publiées sur ce sujet (10, 14) : l'étude de coût-bénéfice de Marchetti et l'étude de coût-efficacité de Joffe. Elles se différencient par la méthode utilisée, le critère de jugement retenu, les coûts pris en compte, ainsi que le point de vue de l'analyse (cf Tableau I).

## Prévention et pharmaco-économie

L'approche économique est essentielle dans le domaine de la prévention. Elle est en particulier incontournable dans la mise en place de programmes de dépistage ou de vaccination à large échelle.

Il s'agit d'investir des ressources (médicaments, personnel, campagnes d'information...) afin d'améliorer ou de préserver l'état de santé d'une population définie. Les décideurs doivent disposer d'évaluations robustes sur le niveau réel de l'investissement à entreprendre (coût de la mesure) et sur le résultat attendu au niveau collectif (notion de «rentabilité»).

Ces analyses font le plus souvent appel à la modélisation (25). Les modèles utilisés intègrent tous les paramètres cliniques pertinents, de la mise en œuvre de la prévention au résultat final.

La construction de ces modèles repose sur des probabilités de survenue d'événements et des coûts unitaires par branche (26). Ils conduisent pour chaque branche principale (prévention ou non) à un résultat (nombre de décès...) et à un coût global pour une même population théorique, et permettent ainsi de confronter les surcoûts et les bénéfices éventuels engendrés par la mesure de prévention.

## Approche coût-bénéfice (étude de Marchetti)

### ■ Présentation de l'étude (14)

La question explorée par Marchetti dans son étude coût-bénéfice est relativement simple :

le coût de la prévention par palivizumab est-il compensé par la réduction des dépenses liées à l'infection à VRS (hospitalisation, soins ambulatoires) ? c'est à dire quelle est la différence entre les coûts engagés et les coûts évités ?

Le point de vue retenu est celui du payeur.

L'analyse prend en compte uniquement des coûts directs, hospitaliers et ambulatoires, sur une période limitée à la saison à risque<sup>(a)</sup>.

Le modèle appliqué à des enfants à risque introduit successivement 3 niveaux :

- prophylaxie ou non par palivizumab,
- hospitalisation ou non,
- probabilité et sévérité d'infection respiratoire chez les enfants ne nécessitant pas un recours à l'hospitalisation.

Dans ce type d'analyse, le résultat de la mesure est exprimé en unité monétaire (25).

### ■ Modèle utilisé

#### 1. Description

Le modèle utilisé repose sur quatre données majeures :

- le taux d'hospitalisation sans prophylaxie,
- la réduction de ce taux obtenue avec le palivizumab,

<sup>(a)</sup> Dans ce type d'étude, la perspective de la société est généralement recommandée ; ici, il faudrait intégrer les coûts indirects qui peuvent être importants par exemple en terme de perte de productivité, de salaire des parents... lors d'hospitalisation ou de maladie.

- le coût moyen d'une hospitalisation,
- le coût de prise en charge ambulatoire d'une infection respiratoire chez un enfant ne nécessitant pas d'hospitalisation.

## 2. Taux d'hospitalisation

Sept taux d'hospitalisation sans prophylaxie, issus de cohortes, d'essais thérapeutiques ou même de regroupements d'essais, et tous publiés, sont utilisés. Ils varient de 10,6 à 42,6 %.

De même, quatre taux de réduction d'hospitalisation par le palivizumab sont pris en compte :

- 55 % : essai IMPACT,
- 61 % : cohorte historique *versus* bras palivizumab de l'essai IMPACT,
- 8 et 72 % : bornes inférieure et supérieure de l'essai IMPACT.

## 3. Coûts

Les coûts pris en compte, dont la structure exacte n'est pas présentée par les auteurs, incluent :

- les coûts de prévention (non détaillés),
- les frais d'hospitalisation,
- les dépenses ambulatoires chez les enfants non hospitalisés.

Ces différents coûts sont issus d'analyses de dossiers, d'avis d'experts ou de la littérature.

Seuls les coûts d'hospitalisation sont présentés dans l'article ; ils varient de 10 236 à 166 375 US\$ par épisode.

## ■ Résultats

Il est difficile de présenter tous les résultats de cette étude. En effet, elle fait varier de façon très large tous les paramètres utilisés dans le modèle, génère de nombreuses combinaisons possibles qui peuvent être assimilées *de facto* à une analyse de sensibilité.

Avec une efficacité de 55 % sur la réduction d'hospitalisation, l'impact économique du palivizumab varie d'un surcoût de 3 524 US\$ à un coût évité de 34 856 US\$ par patient traité (de + 3 524 à -34 856 US\$) !

Des résultats comparables sont obtenus avec les trois autres taux d'efficacité étudiés.

De façon générale, il faut retenir de cette analyse que dans la très grande majorité des combinaisons explorées, l'utilisation du palivizumab se traduit par un surcoût non négligeable par patient traité.

Les résultats de l'analyse les plus favorables au palivizumab (grâce aux coûts évités) sont obtenus en combinant des taux élevés d'hospitalisation sans prophylaxie (> 30 %) et des coûts d'hospitalisation élevés (> 68 000 US\$).

Une analyse complémentaire, réalisée par sous-groupes de patients à risque (données d'efficacité issues de l'essai IMPACT), débouche sur des résultats similaires, même si le profil économique du palivizumab semble plus intéressant chez les enfants prématurés nés entre 32 et 35 semaines de gestation, en particulier sans dysplasie broncho-pulmonaire.

## Approche coût-efficacité (étude de Joffe)

### ■ Présentation de l'étude (10)

L'approche retenue par Joffe est différente de celle de l'étude précédente.

Deux analyses coût-efficacité successives comparent trois stratégies envisageables :

- absence de prophylaxie *versus* prophylaxie par immunoglobulines anti-VRS (disponibles aux USA),
- absence de prophylaxie *versus* palivizumab (seuls les résultats concernant le palivizumab sont présentés ici).

Deux critères d'efficacité sont successivement utilisés : le nombre d'hospitalisations évitées et le nombre d'années de vie gagnées.

Dans l'étude précédemment décrite, les coûts de prévention et ceux liés à l'infection à VRS étaient directement confrontés. Ici, ils sont additionnés afin d'obtenir un coût global (investissement + conséquences financières, positives ou négatives) par stratégie (prophylaxie ou non), qui est confronté au bénéfice clinique obtenu. Le résultat est donc exprimé en coût par hospitalisation évitée ou par année de vie gagnée.

Le point de vue retenu pour l'analyse est celui de la société. Les coûts directs et indirects pris en compte sont calculés sur une période de 12 mois.

## ■ Modèle utilisé

### 1. Description

Le modèle construit est à trois niveaux :

- prophylaxie ou non,
- recours à l'hospitalisation,
- et enfin, en cas d'hospitalisation, décès ou sortie en vie.

Ce modèle est appliqué à des sous-groupes d'enfants à risque, pour lesquels des taux d'hospitalisation en l'absence de prophylaxie différents ont été identifiés sur une large étude de cohorte rétrospective (n = 1 721) (8).

Ces sous-groupes sont constitués à partir de trois critères :

- 1) nombre de semaines de gestation à la naissance (23-32 *versus* 33-36),
- 2) durée d'oxygénothérapie après la naissance (< 28 jours *versus* > 28 jours),
- 3) mois de sortie d'hospitalisation après la naissance (septembre-novembre *versus* décembre-août).

## 2. Taux d'hospitalisation

Huit taux d'hospitalisation sont appliqués, débouchant sur huit ratios coût-efficacité différents du palivizumab.

L'efficacité du palivizumab mise en évidence dans l'essai IMPACT est utilisée pour l'analyse (réduction de 55 % du recours à l'hospitalisation). Elle est considérée comme équivalente dans tous les sous-groupes d'enfants.

## 3. Taux de mortalité

Un taux de mortalité de 1,2 %, issu de données agrégées provenant de trois études différentes, est appliqué à chaque enfant hospitalisé pour infection à VRS.

## 4. Nombre d'années de vie gagnées

Une espérance de vie théorique à la naissance de 75,2 ans aux USA est utilisée pour chaque enfant afin de calculer le nombre d'années de vie gagnées grâce à la prophylaxie.

## 5. Coûts

Les coûts sont issus de la cohorte rétrospective ou de données publiées. Ils associent coûts directs et coûts indirects.

### 5.1. Coûts directs

Les coûts directs concernent :

- la prophylaxie par palivizumab (médicament + administration) : sur la base de l'injections de quatre doses par enfant (2 800 US\$ au total par enfant),
- l'hospitalisation pour infection à VRS (8 502 US\$ par hospitalisation) ; ce coût d'hospitalisation est considéré comme équivalent dans tous les sous-groupes étudiés.

### 5.2. Coûts indirects

Les arrêts de travail d'un des deux parents, nécessaires à la réalisation de la prophylaxie, puis le cas échéant liés à l'hospitalisation de l'enfant, sont également intégrés à l'analyse.

Le calcul se fait sur la base de 11 US\$/heure soit 44 US\$ pour la prophylaxie par palivizumab. Le temps consacré par administration est de 2 heures, mais la moitié des visites étant considérée comme faisant partie de la surveillance habituelle de l'enfant et donc indépendante de la prophylaxie, seule 1 heure est retenue dans le coût.

Le coût par hospitalisation est de 358 US\$ (8 heures de travail par jour, 5 jours par semaine d'hospitalisation et durée moyenne d'hospitalisation évaluée à 5,7 jours).

Comme pour les analyses faisant appel à un critère d'efficacité à long terme, à savoir l'espérance de vie, un taux d'actualisation de 3 % est appliqué (13).

Enfin, la perte de productivité pour la société, liée à chaque décès, est intégrée dans l'analyse de sensibilité (984 000 US\$ par enfant décédé).

L'analyse de sensibilité fait par ailleurs varier le coût d'acquisition du palivizumab, de l'hospitalisation ainsi que l'efficacité du médicament.

## Résultats

### 1. Coût par hospitalisation

À partir des différents paramètres retenus, le coût par hospitalisation évitée varie selon les sous-groupes entre 12 000 et 420 000 US\$.

Il n'est inférieur à 20 000 US\$ que dans un seul cas où les éléments suivant sont réunis (enfants à haut risque) :

- 23 à 32 semaines de gestation,
- oxygénothérapie > 28 jours après la naissance,
- et sortie d'hospitalisation après la naissance, en période à risque (septembre-novembre).

### 2. Coût par année de vie gagnée

Le coût par année de vie gagnée est estimé entre 33 000 et 1 200 000 US\$.

Il n'est inférieur à 100 000 US\$ que dans le sous-groupe d'enfants à haut risque.

### 3. Analyse de sensibilité

Pour le sous-groupe d'enfants à haut risque, l'analyse de sensibilité met en évidence un coût par hospitalisation évitée variant de - 4 500 US\$ à + 33 000 US\$.

Chez les mêmes enfants, le coût d'une hospitalisation évitée est de 150 US\$ en intégrant la perte de productivité.

Dans tous les autres sous-groupes, les ratios demeurent très élevés, quels que soient les paramètres variant dans l'analyse de sensibilité.

## Discussion

Au regard des quelques résultats disponibles, l'approche pharmaco-économique doit pouvoir jouer pleinement un rôle d'aide à la décision concernant le positionnement du palivizumab dans la prévention de l'infection à VRS.

Les deux études présentées sont globalement bien conduites, répondant à la plupart des critères de qualité d'une analyse pharmaco-économique (25). Les approches coût-bénéfice et coût-efficacité semblent appropriées à la «problématique» palivizumab, et sont complémentaires pour une approche médico-économique globale.

De même, les points de vue retenus correspondent bien à une interrogation de santé publique. Les auteurs font varier les différents paramètres constitutifs des deux modèles, et offrent ainsi au lecteur un éventail de résultats possibles très large...

D'un point de vue méthodologique, il est regrettable que la structure des coûts utilisés dans les deux études soit très insuffisamment détaillée, alors qu'elle permettrait de déterminer de façon précise, au delà des paramètres majeurs (prévention, hospitalisation), la validité des modèles et leur aptitude à répondre aux questions posées.

L'étude IMPACT a montré une réduction du nombre d'hospitalisations dès la première injection IM de palivizumab et l'importance que celle-ci soit renouvelée tous les mois durant la période épidémique du VRS afin de maintenir une protection maximale contre les infections à VRS (24). Par ailleurs, certains auteurs ont pu estimer que quatre doses de palivizumab pouvaient se révéler insuffisantes pour couvrir cette période, et que le coût réel d'une prophylaxie efficace est sous-estimé (15, 20).

L'approche coût-efficacité basée sur l'espérance de vie est en théorie très attirante, car elle aborde bien le problème en terme sociétal, d'autant que le palivizumab permet une réduction significative des durées d'hospitalisation, des jours de supplémentation en oxygène et des admissions en unités de soins intensif pour les enfants traités et hospitalisés pour bronchiolite à VRS.

Cependant, il est à noter qu'en appliquant un taux de mortalité fixe à tous les enfants hospitalisés, et en considérant que le palivizumab permet une réduction significative de l'hospitalisation, les auteurs aboutissent mathématiquement à un nombre d'années de vie gagnées grâce à la prophylaxie. Or, l'essai IMPACT ne démontre aucun bénéfice significatif en terme de mortalité, voire même en terme de sévérité de la maladie et en particulier sur le recours à la ventilation assistée (15, 16, 24).

Si le modèle est par ailleurs conceptuellement et méthodologiquement très intéressant, les résultats de cette analyse paraissent pour l'heure peu contributifs.

Les résultats obtenus dans les deux analyses varient de façon très importante. Néanmoins, la prophylaxie par palivizumab se révèle très coûteuse dans la plupart des combinaisons explorées, quelle que soit l'approche retenue.

Dans l'étude coût-bénéfice, les résultats «favorables» (l'option prophylaxie génère des économies sur la population étudiée) sont obtenus en combinant des taux d'hospitalisation de base particulièrement élevés et des coûts d'hospitalisation très importants (68 000 à 166 000 US\$). A titre d'exemple, de tels coûts se rapprochent du coût global d'une allogreffe de moelle osseuse... (19).

Concernant le coût d'une hospitalisation évitée, il n'existe pas *a priori* de valeur «seuil» de référence. Par la technique du "willingness to pay" (combien êtes-vous prêt à payer pour tel résultat, tel bénéfice ?) appliquée à un échantillon restreint de décideurs dans le domaine de la santé, ce seuil est estimé pour l'infection à VRS à 5 800 US\$ (bornes extrêmes : 1 325 à 8 700 US\$) (18).

Dans le cas le plus favorable à l'alternative palivizumab, ce coût est 12 000 US\$ par hospitalisation évitée, mais passe en dessous de ce seuil dans certaines conditions de l'analyse de sensibilité pour le sous-groupe d'enfants à haut risque.

De façon plus générale, les données actuellement disponibles et intégrées dans les modèles font l'objet de nombreuses controverses.

Le bénéfice apporté par le palivizumab dépend du taux d'hospitalisation en l'absence de prophylaxie et de l'efficacité réelle du médicament.

D'après les données de l'essai IMPACT (10,6 % d'hospitalisation sans prophylaxie, réduction de 55 % du risque avec le palivizumab), le nombre de sujets à traiter (NNT) pour éviter une hospitalisation est de 17,2 (12).

Reposant uniquement sur le coût de la prophylaxie, le coût d'une hospitalisation évitée, estimé par deux auteurs est respectivement de 32 000 £, et de 66 000 à 216 000 US\$ (4, 22).

Un taux d'hospitalisation sans prophylaxie de 20,2 % a été décrit dans une étude randomisée ; cela conduirait à un NNT de 6, et améliorerait sensiblement le profil économique du palivizumab (5).

De même, le taux est estimé par une autre équipe à 11,2% sur une importante cohorte historique de 1 029 enfants à risque (21). À l'inverse, d'autres auteurs décrivent des taux d'hospitalisation inférieurs à 10,6% et estiment donc que le NNT et le coût d'une hospitalisation évitée découlant de l'essai IMPACT sont largement sous-estimés (1, 23).

Les modèles présentés sont construits autour d'une réduction du recours à l'hospitalisation de 55 %, observée dans l'essai IMPACT. Il est généralement difficile de reproduire en situation courante les résultats observés dans les essais thérapeutiques (15, 16). Ce problème d'efficacité théorique (efficacy) et d'efficacité en situation réelle (effectiveness) est souvent abordé dans le domaine de la pharmaco-économie et peut biaiser l'interprétation des études rattachées aux essais thérapeutiques (17).

En envisageant une efficacité totale du palivizumab (0 % d'hospitalisation), le coût par hospitalisation évitée s'élève à 42 000 US\$ (10).

Les coûts pris en compte dans les études sont restrictifs, et défavorisent peut-être l'option palivizumab. Ils n'intègrent en effet que la première hospitalisation, et ne concernent au maximum qu'une période de 12 mois (16). Une analyse pharmaco-économique optimale devrait intégrer les éventuelles ré-hospitalisations.

De même, les conséquences à long terme, à l'origine de dépenses de santé chroniques (asthme, insuffisance respiratoire...) devraient être prises en compte (2, 3).

Enfin, la maladie de l'enfant, et en particulier, le recours à l'hospitalisation ont sans doute un retentissement social et familial, et sont donc à l'origine de coûts intangibles, mais ces derniers restent difficilement mesurables (3, 25).

## Conclusion

Les analyses pharmaco-économiques sont encore insuffisantes pour établir des conclusions définitives sur l'intérêt de la prophylaxie des infections à VRS par le palivizumab. Même si les données disponibles sont limitées, il apparaît que le "profil économique" du palivizumab, s'il est administré à tous les patients à risque sans discrimination, n'est pas très favorable (6, 12).

Néanmoins, le ratio coût-bénéfice et/ou coût-efficacité peut se révéler acceptable pour certains sous-groupes d'enfants à haut risque. Il sera intéressant et indispensable de conduire des analyses pragmatiques, en situation, pour identifier ces groupes d'enfants (3, 15).

L'épidémiologie de l'infection à VRS et le recours à l'hospitalisation semblent très variables (7, 9). Ces évaluations devront être réalisées dans le cadre de recommandations locales ou régionales, et de systèmes de santé définis (11).

## Références bibliographiques

- 1 - Björklund L, Lindroth M, Polberger S, Selander B. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in premature infants. *Lancet* 2000 ; **355** (9199) : 235-6.
- 2 - Canfield S, Simoes E. Prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection : RSV immune globulin intravenous and palivizumab. *Pediatric Annals* 1999 ; **28** : 507-14.
- 3 - Connor E, Carlin D, Top F, Weisman L. Questions about palivizumab. *Pediatrics* 1999 ; **103** (2) : 535-6.
- 4 - Deshpande S. RSV prevention. *Arch Dis Child* 2000 ; **82** (1) : 88.
- 5 - Eppes S. Questions about palivizumab. *Pediatrics* 1999 ; **103** (2) : 534-5.
- 6 - Fox J. Impact-RSV Study Group report. *Pediatrics* 1999 ; **104** (4) : 994-5.
- 7 - Groothuis J. The pitfalls of using managed care databases in cost-effectiveness research. *Pediatrics* 1999 ; **104** : 1124-5.
- 8 - Joffe S, Escobar G, Black S, Armstrong M, Lieu T. Rehospitalization for respiratory syncytial virus among premature infants. *Pediatrics* 1999 ; **104** (4) : 894-9.
- 9 - Joffe S, Lieu T, Escobar G. The critical role of population-based epidemiology in cost-effectiveness research. *Pediatrics* 2000 ; **105** (4) : 862-3.
- 10 - Joffe S, Ray T, Escobar G, Black S, Lieu T. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999 ; **104** (3) : 419-27.
- 11 - Kneyber M, Moll H, de Groot R. Treatment and prevention of respiratory syncytial virus infection. *Eur J Pediatr* 2000 ; **159** (6) : 399-411.
- 12 - Lee S, Robinson J. Questions about palivizumab. *Pediatrics* 1999 ; **103** (2) : 535-6.
- 13 - Limat S, Woronoff-Lemsi MC, et la participation du Comité de Rédaction. Nouveaux traitements de l'angor instable. Evaluation pharmaco-économique. *Dossier du CNIMH* 2000 ; **XXI** (3) : 72-82.
- 14 - Marchetti A, Lau H, Magar Raf, Wang L, Devercelli G. Impact of palivizumab on expected costs of respiratory syncytial virus infection in preterm infants : potential for savings. *Clin Therap* 1999 ; **21** (4) : 752-66.
- 15 - Moler F. RSV immune globuline prophylaxis: is an ounce of prevention worth a pound of cure ? *Pediatrics* 1999 ; **104** (3) : 559-60.
- 16 - Moler F, Brown R, Faix R, Gilsford J. Comments on palivizumab. *Pediatrics* 1999 ; **103** (2) : 495-7.
- 17 - Revicki D, Frank L. Pharmacoeconomics evaluation in the real world. Effectiveness versus efficacy studies. *Pharmacoeconomics* 1999 ; **15** (5) : 423-34.

Tableau I : Analyse des études selon la grille de Drummond.

Références	Point de vue	Type d'étude	Stratégies comparées	Origine des données	Coûts pris en compte
Marchetti (14)	Payeur	Analyse coût-bénéfice (non explicite dans l'article)	Prophylaxie par palivizumab <i>versus</i> Absence de prophylaxie	<b>Modélisation</b> construite à partir de différentes sources. *** <b>Taux d'hospitalisation sans prophylaxie :</b> → cohortes, → essais thérapeutiques, → données agrégées. *** <b>Efficacité du palivizumab :</b> → Essai IMPACT *** <b>Coûts utilisés dans le modèle :</b> → Analyses de dossiers, → Avis d'experts, → Littérature.	<b>Coûts directs</b> (structure mal détaillée) : <b>Prévention</b>  <b>Infection =</b> Hospitalisation + Dépenses ambulatoires *** <b>Période d'étude</b> limitée à la saison à risque
Joffe (10)  modèle 1	Société	Analyse coût-efficacité	Prophylaxie par palivizumab <i>versus</i> Absence de prophylaxie	<b>Modélisation</b> construite à partir de différentes sources. Appliquée à <b>8 sous-groupes</b> d'enfants à risque. *** <b>Taux d'hospitalisation sans prophylaxie pour chaque sous-groupe :</b> → large cohorte rétrospective *** <b>Efficacité du palivizumab</b> → Essai IMPACT *** <b>Coûts utilisés dans le modèle :</b> → cohorte rétrospective, → littérature, → estimation des auteurs pour les coûts indirects.	<b>Coûts directs :</b> Prophylaxie + Hospitalisation (structure non détaillée) *** <b>Coûts indirects :</b> Arrêt de travail d'un parent pour réaliser la Prophylaxie + Arrêt de travail d'un parent en cas d'hospitalisation *** <b>Période d'étude</b> étendue à 12 mois.

Critère d'efficacité	Résultats	Analyse de sensibilité	Commentaires CNHIM
<p><b>Réduction</b> du recours à l'hospitalisation et des dépenses ambulatoires.</p> <p>Est exprimée en <b>unité monétaire</b>.</p>	<p>Dans la majorité des combinaisons explorées, la prophylaxie par palivizumab se traduit par un <b>surcoût important par enfant traité pour le payeur</b> = l'investissement dans une prophylaxie <b>n'est pas économiquement compensé</b> par la réduction du recours à l'hospitalisation.</p> <p>***</p> <p>Profil moins négatif chez les enfants prématurés nés entre 32 et 35 semaines de gestation, sans dysplasie broncho-pulmonaire.</p>	<p>OUI</p> <p>Fait varier largement les paramètres du modèle :</p> <p>→ Taux d'hospitalisation sans prophylaxie,</p> <p>→ Efficacité du palivizumab,</p> <p>→ Coûts utilisés dans le modèle.</p>	<p>L'analyse est globalement bien conduite et <b>répond à la plupart des critères</b> de recevabilité d'une étude pharmaco-économique.</p> <p>L'absence de prise en compte des coûts indirects est dommage.</p> <p>***</p> <p>Profil médico-économique du palivizumab <b>peu attractif</b>.</p> <p>***</p> <p>Les résultats les plus favorables sont obtenus avec des coûts d'hospitalisation très élevés, <i>a priori</i> non transposables en France.</p>
<p><b>Nombre d'hospitalisations évitées</b> grâce à la prophylaxie par palivizumab.</p>	<p>Le coût d'une hospitalisation évitée est de <b>12 000 US\$</b> dans un sous-groupe particulier d'enfants à haut risque.</p> <p>Dans tous les autres cas, il est <b>supérieur à 20 000 US\$</b>.</p>	<p>OUI</p> <p>Fait varier largement les paramètres du modèle :</p> <p>→ Efficacité du palivizumab,</p> <p>→ Coûts de la prophylaxie et de l'hospitalisation utilisés dans le modèle.</p>	<p>L'analyse est globalement bien conduite et <b>répond à la plupart des critères</b> de recevabilité d'une étude pharmaco-économique.</p> <p>***</p> <p>Profil médico-économique du palivizumab <b>peu attractif</b> chez la majorité des enfants à risque.</p> <p>***</p> <p>L'analyse de sensibilité suggère un profil plus intéressant dans un sous-groupe d'enfants à haut risque :</p> <p>→ 23 à 32 semaines de gestation,</p> <p>→ oxygénothérapie &gt; 28 jours après la naissance,</p> <p>→ sortie d'hospitalisation en période à risque.</p>

**Tableau I : Analyse des études selon la grille de Drummond. (suite 1)**

Références	Point de vue	Type d'étude	Stratégies comparées	Origine des données	Coûts pris en compte
Joffe (10) modèle 2	Société	Analyse coût-efficacité	Prophylaxie par palivizumab  <i>versus</i>  Absence de prophylaxie	Modèle identique au précédent, avec l'intégration :  → d'un taux de mortalité en cas d'hospitalisation = 1,2 %,  → d'une espérance de vie estimée pour chaque enfant à 75,2 ans.	Coûts directs : Prophylaxie + Hospitalisation (structure non détaillée) ***  Coûts indirects : Arrêt de travail d'un parent pour réaliser la prophylaxie + Arrêt de travail d'un parent en cas d'hospitalisation + Perte de productivité estimée à 984 000 US\$ par enfant décédé intégrée à l'analyse de sensibilité. ***  Période d'étude étendue à 12 mois.

**18** - Robbins J, Tilford J, Jacobs R, Wheeler J, Gillaspay S, Schutze G. A number-needed-to-treat analysis of the use of respiratory syncytial virus immune globulin to prevent hospitalisation. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998 ; **152** : 358-66.

**19** - Schwarzenbach F, Woronoff-Lemsi MC, Deconinck E, Jacquet M, Hervé P, Cahn JY. Cost analysis of allogeneic bone marrow transplantation. *Hematol Cell Ther* 2000 ; **42** : 148-53.

**20** - Smith R, Boon R. Economic disadvantages of palivizumab. *Arch Dis Child* 2000 ; **82** (4) : 336.

**21** - Stevens T, Sinkin R, Hall C, Maniscalco W, McConnochie K. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier : hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000 ; **154** (1) : 55-61.

**22** - Suresh G. Impact-RSV Study Group report. *Pediatrics* 1999 ; **104** (4) : 993-5

**23** - 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.

**24** - 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.

**25** - Woronoff-Lemsi MC, Limat S, et la participation du Comité de Rédaction. Evaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie. *Dossier du CNHIM*, 2000 ; **XXI** (1) : 40-51.

**26** - Woronoff-Lemsi MC, Limat S et la participation du Comité de Rédaction. Traitement actuel de l'hépatite C : place de la ribavirine. *Evaluation pharmaco-économique. Dossier du CNIMH*, 2000 ; **XXI** (4) : 38-45.

Critère d'efficacité	Résultats	Analyse de sensibilité	Commentaires CNHIM
Nombre d'années de vie gagnées grâce à la prophylaxie par palivizumab.	Le coût d'une année de vie gagnée est de <b>33 000 US\$</b> dans un sous-groupe particulier d'enfants à haut risque. *** Dans tous les autres cas, il est supérieur à <b>100 000 US\$</b> .	OUI  Fait varier largement les paramètres du modèle : → Efficacité du palivizumab, → Coûts de la prophylaxie et de l'hospitalisation utilisés dans le modèle.  ***  Intègre la perte de productivité liée au décès d'un enfant.	L'utilisation, comme critère de jugement, du nombre d'années de vie gagnées peut être discutée. En effet, il n'a jamais été démontré d'amélioration significative de la mortalité avec le palivizumab.  ***  Profil médico-économique du palivizumab <b>peu attractif</b> .  ***  Indépendamment de cette limite majeure, les ratios coût-efficacité obtenus sont très élevés, sauf dans le sous-groupe d'enfants identifié dans l'analyse précédente.

**Abstract**

## PALIVIZUMAB IN THE RSV BRONCHIOLITIS PREVENTION

Bronchiolitis is an acute viral infection of the lower respiratory tract which affects the less 2 old infant.

It is due to the respiratory syncytial virus (RSV) in 50 to 70 p.cent of cases.

The F and G proteins of the viral envelop produce the formation of neutralising antibodies. This formation is low in neonate or infant because of the immaturity of immune response. Then the protection could be effective only after numerous and successive infections.

RSV causes annual autumn-winter epidemics. In France they begin in October-November and develop during 5 to 6 months.

The managment of an acute bronchiolitis in neonates consists essentially in a symptomatic (enteral nutrition, kinesiotherapie, Trendelenburg's position). It does not exist any drug treatment really efficient neither symptomatic (beta2 – stimulant bronchodilators, corticoids) nor curative one (nebulized ribavirine, alfa-2a interféron, polyvalent immune globulin intravenous).

Prevention is then essential: health education of the family circle, washing one's hands... Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous are not commercialised in France. In this context a respiratory syncytial virus monoclonal antibody such as the palivizumab (Synagis® 50 mg, 100 mg) is very interesting. It recognises the F fusion protein in the RSV and then inhibits the fusion with the host cells. Intramuscularly or intravenous 15 mg/kg monthly doses allow to maintain optimal blood levels, i.e. slightly more than 40 mg/ml.

The clinical evaluation of palivizumab is based upon only one multicentric controlled trial (IMPACT), in 1502 infants with a high risk of RSV infection.

This study has showed a 55 p.cent global decrease of the hospitalization rate due to RSV and a 42 p.cent one of the hospitalization duration.

The palivizumab has obtained a European agreement in September 1999. It is commercialised in France since August 2000. It is indicated in the prevention of VRS respiratory infections in very precise and restrictive situations. As a very expensive drug its interest with a pharmacoeconomic point of view remains to be evaluated.

**Key words** : Antibodies, bronchiolitis, immune globulin, palivizumab, premature birth, RSV, review, prophylaxy.