

PRÉVENTION DE L'INFECTION RESPIRATOIRE À VRS PAR IMMUNOGLOBULINES MONOCLONALES SPÉCIFIQUES (PALIVIZUMAB, SYNAGIS®)

V. DE HALLEUX (1), J. LOMBET (2), J. RIGO (3)

RÉSUMÉ : Le virus respiratoire syncytial (VRS) est l'agent infectieux le plus fréquemment à l'origine d'infections respiratoires graves chez le jeune enfant. Les anciens prématurés, les enfants qui sont porteurs d'une bronchodysplasie et ceux qui présentent une cardiopathie constituent des catégories particulièrement à risque de développer une infection respiratoire sévère à VRS. En l'absence de thérapie spécifique efficace, la prophylaxie représente actuellement la meilleure stratégie de lutte contre le VRS. L'administration intramusculaire d'immunoglobulines monoclonales anti-VRS (palivizumab, Synagis®) protège contre l'infection sévère à VRS et réduit, de façon significative, le taux d'hospitalisations parmi les enfants à risque. Cependant, vu son prix élevé, l'utilisation de la prophylaxie par le Synagis® doit être limitée aux enfants à haut risque.

MOTS-CLÉS : *Virus respiratoire syncytial - Prophylaxie - Palivizumab - Prématurés*

INTRODUCTION

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est l'agent causal le plus fréquent d'infections des voies respiratoires chez les jeunes enfants. Il est retrouvé dans plus de 70% des cas de bronchiolites (1), ainsi que nous l'avons analysé en détail dans un autre article du même numéro (2). Environ 50 % des enfants sont infectés par le virus VRS durant la première année de vie et à l'âge de 3 ans, 100% des enfants ont contracté au moins une infection respiratoire causée par le VRS (3). Aux USA et en Europe, le nombre d'enfants de moins d'un an hospitalisés avec une bronchiolite est estimé à 30/1.000 (1). L'infection sévère à VRS se rencontre plus fréquemment chez certaines catégories d'enfants à risque, comme les grands prématurés, les enfants avec une pathologie pulmonaire chronique, les enfants avec une cardiopathie, les nourrissons de moins de 6 semaines et les immunodéprimés (4). Une maturation retardée de l'immunité cellulaire et un faible taux d'anticorps préexistant sont probablement à l'origine du développement d'infection sévère chez les enfants prématurés. L'infection à VRS prédispose également à la persistance d'une hyperréactivité des voies respiratoires supérieures se traduisant par des épisodes de wheezing récurrent dans l'enfance (1, 2, 5, 6) et des anomalies de la fonction respira-

RESPIRATORY SYNCYTIAL IMMUNOPROPHYLAXIS WITH PALIVIZUMAB
SUMMARY : Respiratory syncytial virus (RSV) is a serious pathogen causing significant morbidity, especially in premature infants and infants with chronic lung disease or significant congenital heart disease. There is no specific treatment for RSV infection and the therapy is essentially supportive. Therefore, prophylaxis is the best strategy against RSV disease. Passive immunization with monoclonal antibodies (palivizumab) provides protection against severe RSV infection and significantly reduces hospitalizations in high-risk children. However, palivizumab is an expensive drug and its use should be reserved for children at the highest risk of severe RSV disease.

KEYWORDS : *Respiratory Syncytial Virus - Prophylaxis - Palivizumab - Premature infant*

toire à l'âge adulte (1, 7). Les études concernant l'association entre bronchiolite dans l'enfance et asthme allergique ou maladie atopique sont plus controversées (8, 9).

Le VRS est un paramyxovirus avec une enveloppe comprenant une seule chaîne d'ARN qui code pour plusieurs protéines dont la protéine F (fusion) et G (attachement) qui sont 2 protéines essentielles à l'infectivité du virus. Il existe deux sérotypes de VRS: A et B (10). Dans nos régions, l'épidémie de VRS survient entre début octobre et fin mars. Après une infection à VRS, l'immunité acquise n'est pas définitive et les réinfections sont fréquentes (4).

Divers traitements ont été testés dans la bronchiolite, mais aucun n'a démontré de réelle efficacité pour être systématiquement recommandé (1, 2). Le traitement actuel est donc principalement symptomatique : dégager les voies respiratoires, assurer une bonne oxygénation, veiller à une hydratation et une alimentation suffisante (2, 4). C'est pourquoi, la prévention reste le moyen le plus efficace de lutter contre l'infection à VRS. Cet article discute des différents moyens de prophylaxie à notre disposition, plus particulièrement pour les catégories d'enfants à risque ainsi que des perspectives de prévention futures.

STRATÉGIES DE PRÉVENTION

ÉDUCATION ET HYGIÈNE

L'éducation des parents et des soignants aux mesures à prendre pour diminuer l'exposition au VRS et aux facteurs de sévérité concernant

(1) Chef de Clinique, (3) Chef de Service, Service Universitaire de Néonatalogie, CHR Citadelle, Liège.

(2) Chef de Service adjoint, Service Universitaire de Pédiatrie, CHU-NDB, Liège.

l'infection à VRS constitue la base de tout programme de prévention (4,11). Le VRS porté par des gouttelettes de salive en suspension dans l'air est transmis par les voies aériennes par contact direct avec une personne infectée ou par contact indirect via une surface ou un objet contaminé où le virus peut persister plusieurs heures. L'hygiène des mains est essentielle ainsi que l'isolement des enfants infectés. Les enfants à risque ne devraient pas être en contact avec des personnes souffrant d'infections respiratoires et, si possible, ne devraient pas fréquenter de collectivités telles que les crèches. L'exposition au tabagisme passif, facteur de gravité des infections à VRS, devrait être évitée. L'allaitement maternel a montré de nombreux avantages sur le plan immunitaire et doit être encouragé. Le lait maternel, avec notamment la présence d'interféron alpha et d'immunoglobulines anti-VRS de type IgG, IgA, a montré une réelle protection contre l'infection à VRS.

IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES

L'administration d'immunoglobulines intraveineuses anti-VRS préparées à partir de donneurs multiples, a montré une certaine efficacité en prévention de l'infection à VRS. Cependant, ce type de prophylaxie présente de nombreux inconvénients (nécessité d'un accès veineux, volume important à injecter, risque infectieux, interférence dans la réponse immunitaire lors de la vaccination) et a été abandonné suite à l'apparition du palivizumab (11).

PALIVIZUMAB (SYNAGIS®)

Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG dirigé contre un épitope du site antigénique de la glycoprotéine F de fusion du virus respiratoire syncytial. Cet anticorps monoclonal humanisé est composé de séquences d'anticorps humains (95 %) et murins (5%). Il exerce une puissante activité neutralisante et d'inhibition du processus pathologique de fusion cellulaire vis-à-vis des variétés des sous-types A et B du VRS (12). Il a été démontré que des concentrations sériques de palivizumab d'environ 40 µg/ml réduisent de 99 % la réplique pulmonaire du VRS (13).

Une étude multicentrique contrôlée contre placebo de la prévention de l'infection à VRS (étude IMpact) (13), réalisée chez 1.502 enfants à haut risque (prématurés de moins de 35 semaines âgés de moins de 6 mois ou prématurés avec bronchodysplasie et âgés de moins de 24 mois) a démontré l'efficacité et l'innocuité du palivizumab. L'administration de 5 doses de 15 mg/kg,

injectées à un mois d'intervalle, a réduit de 55% l'incidence des hospitalisations liées au VRS ($p < 0,001$). Cette réduction était de 78% pour les prématurés sans bronchodysplasie et de 39% pour les prématurés avec bronchodysplasie. Le taux d'hospitalisations liées au VRS était de 10,6% dans le groupe placebo et de 4,8% dans le groupe palivizumab. Sur cette base, la réduction du risque absolu est de 5,8%, ce qui signifie que le nombre nécessaire de traitements pour prévenir une hospitalisation (NNT) est de 17. La sévérité de l'infection à VRS chez les enfants hospitalisés malgré la prophylaxie par le palivizumab était moindre en termes de journées d'hospitalisation, de jours d'oxygénothérapie et de score de sévérité. Néanmoins, aucune différence n'a été mise en évidence en termes de journées de séjour en unité de soins intensifs, de durée de ventilation artificielle et de mortalité (4).

Les données obtenues lors d'une étude prospective multicentrique et observationnelle (14), portant sur 2.116 enfants à risque ayant reçu une prophylaxie avec du palivizumab, ont montré des taux d'hospitalisations similaires à l'étude IMpact. La plupart des hospitalisations rapportées sont survenues entre la première et la deuxième dose, reflétant probablement un trop faible taux d'anticorps après une seule dose.

La prophylaxie par le palivizumab a également montré son efficacité chez les enfants qui présentent une pathologie cardiaque congénitale hémodynamiquement significative. Une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, placebo-contrôlée, portant sur 1.287 enfants cardiaques a montré une réduction du taux d'hospitalisations de 45% (15).

Les effets indésirables, pour la plupart mineurs (fièvre, réaction locale au site d'injection), rapportés au cours de ces études étaient comparables dans les groupes palivizumab et placebo.

Le palivizumab est un médicament cher et son prix prohibitif limite la généralisation de son utilisation. En Belgique, le coût de la prophylaxie d'un enfant pour une saison complète (5 injections de Synagis® à 15 mg/kg) varie entre 4.250 et 8.000 euros.

Les études coût-bénéfice de la prophylaxie à VRS ont montré que le coût de son utilisation dépasse le bénéfice réalisé suite à la diminution du taux d'hospitalisations (4, 16). Cependant, la plupart de ces analyses économiques ne tiennent pas compte des coûts indirects supplémentaires d'une hospitalisation pour la famille et la société ainsi que des économies éventuelles réalisées sur les coûts médicaux ultérieurs grâce à la pré-

vention potentielle des séquelles respiratoires à long terme (1, 5, 6).

Il existe beaucoup de controverses au sujet des patients pouvant bénéficier de la prophylaxie par le palivizumab. En l'absence d'arguments économiques plus convaincants, le palivizumab est actuellement réservé pour les enfants à haut risque d'infection respiratoire sévère à VRS. L'Académie américaine de Pédiatrie (4) recommande l'administration mensuelle de maximum 5 injections de 15 mg/kg durant les mois d'hiver chez :

- les enfants avec bronchodysplasie de moins de 2 ans qui ont nécessité une thérapie dans les 6 mois précédant la saison (oxygène, bronchodilatateurs, diurétiques, corticostéroïdes);

- les prématurés de moins de 28 semaines âgés de moins d'1 an et les prématurés de 29 à 32 semaines âgés de moins de 6 mois;

- les enfants nés entre 32 et 35 semaines avec des facteurs de risque d'infection à VRS (fratrie en âge scolaire, fréquentation d'un milieu d'accueil, anomalie congénitale, exposition à un environnement polluant) âgés de moins de 6 mois;

- les enfants âgés de moins de 12 mois avec une cardiopathie hémodynamiquement significative.

En Belgique, les critères de remboursement du Synagis® par l'INAMI ont évolué et sont devenus plus restreints en raison du dépassement de l'enveloppe budgétaire initialement prévue :

- les prématurés nés avant 29 semaines et qui n'ont pas atteint 12 mois au début de la saison VRS;

- les prématurés nés entre les 29 et 31 semaines, ayant nécessité une ventilation artificielle endotrachéale de minimum 48 heures et qui ont moins de 6 mois au début de la saison VRS;

- les enfants avec une maladie pulmonaire chronique qui reçoivent une oxygénothérapie continue, pendant la période du VRS et ceci, limité jusqu'à l'âge de 2 ans;

- les enfants de moins de 2 ans avec une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative nécessitant une intervention chirurgicale et répondant à au moins l'un des critères suivants : défaillance cardiaque congestive, désaturation ou hypertension artérielle pulmonaire.

Le Synagis® est administré à la fin de l'hospitalisation, juste avant le retour à domicile. Il n'interfère pas avec la réponse immunologique et les vaccinations habituelles seront administrées selon le schéma recommandé. Certains

enfants pouvant présenter plus qu'une infection à VRS durant la même saison, il est recommandé de continuer la prophylaxie malgré la survenue d'une infection à VRS. Par contre, le Synagis® n'est ni approuvé ni recommandé comme traitement de l'infection à VRS, même chez l'ancien prématuré (4).

PERSPECTIVES FUTURES

Medi 524 (Numax®)

Medi 524 est un anticorps recombinant humanisé de type IgG, dérivé du palivizumab et dirigé contre un épitope du site antigénique de la glycoprotéine F du VRS. Il a une affinité 70 fois supérieure au palivizumab. Chez le rat coton, l'activité neutralisante du medi 524 contre le VRS dans les voies respiratoires est 50 à 100 fois plus efficace. Une étude de phase III comparant le medi 524 au palivizumab en termes d'efficacité sur le taux d'hospitalisations des enfants à risque et d'effets indésirables est actuellement en cours (12).

Vaccin

La perspective d'une vaccination des jeunes enfants et des femmes enceintes représente probablement la meilleure stratégie future de prévention de l'infection à VRS. De nombreuses recherches sur le développement d'un vaccin dénué d'effets secondaires et offrant une protection immunitaire à long terme contre le VRS sont en cours. Hélas, actuellement, aucun vaccin sûr et efficace n'est disponible (12).

CONCLUSION

Pour les enfants à risque que sont les anciens grands prématurés, le Synagis® représente un progrès dans la prévention de l'infection respiratoire au VRS et de ses complications. Cependant, son utilisation doit s'intégrer dans un cortège de mesures préventives permettant de réduire la morbidité liée aux infections respiratoires telles que la vaccination de l'enfant et de son entourage contre la grippe, la vaccination contre le pneumocoque et la coqueluche, l'éviction des collectivités et des contacts avec des personnes potentiellement contagieuses.

BIBLIOGRAPHIE

1. Smyth RL, Openshaw PJ.— Bronchiolitis. *Lancet*, 2006, **368**, 312-322.
2. Carvelli T, de Halleux V, Lombet J.— Prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, 293-298.

3. Mejias A, Chavez-Bueno S, Jafri HS, et al.— Respiratory syncytial virus infections: old challenges and new opportunities. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, **24**, S189-196, discussion S196-187.
4. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis.— Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*, 2006, **118**, 1774-1793.
5. Bont L, Aalderen WM, Kimpen JL.— Long-term consequences of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Paediatr Respir Rev*, 2000, **1**, 221-227.
6. Simoes E.— Palivizumab long-term outcomes study : primary and secondary analyses. In : 4th Global Experts' Meeting on Respiratory Viruses; 2006 19-18 septembre 2006; Monaco; 2006. p. 10-11.
7. Korppi M, Piippo-Savolainen E, Korhonen K, et al.— Respiratory morbidity 20 years after RSV infection in infancy. *Pediatr Pulmonol*, 2004, **38**, 155-160.
8. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al.— Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, **171**, 137-141.
9. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al.— Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*, 1999, **354**, 541-545.
10. Harkensee C, Brodrie M, Embleton ND, et al.— Passive immunisation of preterm infants with palivizumab against RSV infection. *J Infect*, 2006, **52**, 2-8.
11. Mejias A, Chavez-Bueno S, Sanchez P.— Respiratory syncytial virus prophylaxis. *Neoreviews*, 2005, **6**, 26-31.
12. Venkatesh MP, Weisman LE.— Prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in infants: an update. *Expert Rev Vaccines*, 2006, **5**, 261-268.
13. The IMpact study.— Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics*, 1998, **102**, 531-537.
14. Parnes C, Guillermin J, Habersang R, et al.— Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol*, 2003, **35**, 484-489.
15. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. — Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*, 2003, **143**, 532-540.
16. Embleton ND, Harkensee C, McKean MC.— Palivizumab for preterm infants. Is it worth it ? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2005, **90**, F286-289.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. V. de Halleux, Service de Néonatalogie, CHR Citadelle, Blvd du 12^{ème} de ligne, 4000 Liège, Belgique.
email : vdehalleux@chu.ulg.ac.be