

Effet du palivizumab en prophylaxie sur la diminution des complications associées au virus respiratoire syncytial chez les enfants

Revue systématique

Transmission au ministre : 29 juillet 2016

Publication officielle : 9 août 2016

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Rapport rédigé par

**Marie-Claude Breton, Michel Rossignol, Mélanie Tardif, Alvine
K. Fansi et Cédric Jehanno**

avec la collaboration de

Johanne Lachance, Marie-Claude Aubin et Anne-Marie Lemieux

Le présent rapport a été soumis au Comité scientifique d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors des réunions du 9 juin et du 5 juillet 2016.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* du site Web de l'INESSS.

Équipe de projet

Auteurs

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Michel Rossignol, M.D.

Alvine K. Fansi, M.D., Ph. D.

Cédric Jehanno, M. Sc.

Collaborateurs

Johanne Lachance, B. Pharm.

Marie-Claude Aubin, Ph. D.

Anne-Marie Lemieux, M. Sc.

Direction scientifique

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Recherche d'information scientifique

Mathieu Plamondon, MSI

Soutien documentaire

Flavie Jouandon

Édition

Responsable

Renée Latulippe

Soutien technique

Hélène St-Hilaire

Mise en page

Patricia Labelle

Révision linguistique

Madeleine Fex

Vérification bibliographique

Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2016

Bibliothèque et Archives Canada, 2016

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-76189-1 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2016

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Effet du palivizumab en prophylaxie sur la diminution des complications associées au virus respiratoire syncytial chez les enfants : revue systématique. Rapport rédigé par Marie-Claude Breton, Michel Rossignol, Mélanie Tardif, Alvine K. Fansi et Cédric Jehanno. Québec, Qc : INESSS; 2016. 66p.

L'INESSS remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration de ce document.

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Aux fins de la validation du présent rapport, les lecteurs externes sont :

D^{re} Caroline Quach, pédiatre infectiologue et microbiologiste médicale, Hôpital de Montréal pour enfants – CUSM, et professeure agrégée, départements de pédiatrie et d'épidémiologie, biostatistiques et santé au travail, Faculté de médecine, Université McGill.

D^{re} Julie Autmizguine, pédiatre infectiologue, CHU Sainte-Justine, et professeure adjointe de clinique, départements de pharmacologie et de pédiatrie, Université de Montréal.

Autres contributions

L'INESSS tient également à remercier le Dr Marc Lebel, qui a contribué à l'élaboration de cette revue systématique en fournissant des commentaires sur le rapport.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs du rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce document.

Responsabilité

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document; les conclusions et les recommandations qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins de son élaboration.

COMITÉ SCIENTIFIQUE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS AUX FINS D'INSCRIPTION

Président

D^r Stéphane P. Ahern

- M.D., M.A., *Fellow of the Royal College of Physicians of Canada* (FRCPC), Ph. D.
- Interniste-intensiviste, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal (Hôpital Maisonneuve-Rosemont), professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal.

Vice-président

D^r Mathieu Bernier

- M.D., FRCPC, Centre de services partagés du Québec (CSPQ)
- Cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval.

Membres

M^{me} Don-Kéléna Awissi

- B. Pharm., M. Sc., *Board Certified Pharmacotherapy Specialists* (BCPS)
- Pharmacienne clinique, CIUSSS de l'Est-de-l'Île-de-Montréal.

D^r Frédéric Bernier

- M.D., M.H.A., FRCPC
- Endocrinologue, CIUSSS de l'Estrie-Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) (Hôpital Fleurimont et Hôtel-Dieu de Sherbrooke), professeur agrégé, Département de médecine, Université de Sherbrooke.

D^r Michel Cauchon

- M.D., Certification en médecine familiale du Collège des médecins de famille du Canada (C.CMF), *Fellow* du CMFC (F.CMF).
- Omnipraticien, Unité de médecine familiale Maizerets, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval.

D^r Pierre Dagenais

- M.D., FRCPC, Ph. D.
- Rhumatologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS (Hôtel-Dieu), professeur adjoint de clinique, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke.

M. Marc Desmarais

- Ph. Pharm., DPH, M. Sc.
- Pharmacien, consultant en affaires pharmaceutiques.

M. Pierre C. Dessureault

- Ph. D.
- Professeur, École d'ingénierie, Université du Québec à Trois-Rivières.

D^r Vincent Gaudreau

- M.D., FRCPC
- Pneumologue et intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Chargé d'enseignement clinique, Faculté de médecine, Université Laval.

M^{me} Marie-Andrée Gosselin

- M. Éd.
- Superviseure de stage, Faculté d'éducation, Université de Sherbrooke, consultante en éducation.

M. Bernard Keating

- B. Th., M.A., Ph. D.
- Professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval, professeur d'éthique, Faculté de pharmacie, Université Laval.

M. Jean Lachaine

- B. Pharm., Ph. D.
- Pharmacien, pharmacoeconomiste, professeur agrégé, Université de Montréal.

Docteur Jacques Morin

- M.D., M. Sc., FRCPC
- Gériatre (CHU de Québec – Université Laval), CIUSSS de la Capitale-Nationale.

M. Marc Parent

- B. Pharm., DPH, M. Sc., BCPS
- Pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital Saint-François d'Assise).

M^{me} Suzanne Philips-Nootens

- M.D., LL.B., LL.M.
- Professeure, Faculté de droit, Université de Sherbrooke.

M. Luc Poirier

- B. Pharm., M. Sc.
- Pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval (CHUL).

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VII
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE	3
1.1 Question clé de recherche	3
1.2 Stratégie de recherche d'information.....	3
1.3 Critères de sélection des études	4
1.4 Sélection des études.....	4
1.5 Extraction des données	5
1.6 Évaluation de la qualité méthodologique des études.....	5
1.7 Analyse et synthèse des données	6
1.8 Validation par les pairs	6
2 RÉSULTATS	7
2.1 Description des études repérées.....	7
2.1.1 Revues systématiques de la littérature comportant une méta-analyse.....	7
2.1.2 Revues systématiques de la littérature sans méta-analyse.....	8
2.1.3 Essais cliniques à répartition aléatoire	9
2.1.4 Études observationnelles.....	9
2.2 Efficacité du palivizumab en prophylaxie, comparativement à l'administration d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie	9
2.2.1 Population mixte.....	9
2.2.2 Enfants prématurés qui ne sont pas atteints d'une maladie pulmonaire du nouveau-né	16
2.2.3 Enfants prématurés atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né ou de dysplasie bronchopulmonaire	20
2.2.4 Enfants atteints de fibrose kystique	21
2.2.5 Enfants atteints d'une cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques significatives	23
2.2.6 Enfants résidant dans des collectivités éloignées.....	27
2.2.7 Enfants atteints du syndrome de Down	28
3 DISCUSSION.....	31
3.1 Principaux constats résultant de l'examen critique de la littérature.....	31
3.2 Forces et limites de la revue systématique.....	35

CONCLUSION.....	38
ANNEXE A.....	39
Stratégie de recherche d’information.....	39
ANNEXE B.....	42
Sélection des études	42
ANNEXE C.....	47
Liste et caractéristiques des études incluses	47
ANNEXE D	53
Résultats de l’évaluation de la qualité méthodologique des études.....	53
RÉFÉRENCES.....	59

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d’inclusion et d’exclusion des études scientifiques	4
Tableau 2	Efficacité du palivizumab en prophylaxie chez les enfants prématurés, atteints d’une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né ou d’une cardiopathie, comparativement à l’administration d’un placebo ou à l’absence de prophylaxie.....	13
Tableau 3	Efficacité du palivizumab en prophylaxie chez les enfants prématurés qui ne sont pas atteints d’une maladie pulmonaire chronique, comparativement à l’administration d’un placebo ou à l’absence de prophylaxie	18
Tableau 4	Efficacité du palivizumab chez les enfants prématurés atteints d’une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né, ou de dysplasie bronchopulmonaire comparativement à l’absence de prophylaxie	20
Tableau 5	Efficacité du palivizumab en prophylaxie chez les enfants atteints de fibrose kystique, comparativement à l’administration d’un placebo ou à l’absence de prophylaxie	22
Tableau 6	Efficacité du palivizumab en prophylaxie chez les enfants atteints d’une cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques significatives, comparativement à l’administration d’un placebo ou à l’absence de prophylaxie.....	25
Tableau 7	Efficacité du palivizumab chez les enfants prématurés résidant dans des communautés éloignées, comparativement à l’absence de prophylaxie	27
Tableau 8	Efficacité du palivizumab chez les enfants atteints du syndrome de Down, comparativement à l’absence de prophylaxie	30

RÉSUMÉ

Introduction

Le ministère de la Santé et des Services sociaux a confié à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux le mandat de réévaluer les critères d'utilisation du palivizumab chez les enfants. Cette réévaluation permettra à Héma-Québec de mettre à jour sa circulaire et les formulaires qui s'y rattachent en vue de la prochaine saison (2016-2017) d'infection par le virus respiratoire syncytial (VRS).

Méthodes

Une revue systématique de la littérature a été menée afin de décrire l'efficacité du palivizumab en prophylaxie pour réduire le risque de complications dues au VRS chez les enfants, comparativement à l'administration d'un placebo, à l'absence de prophylaxie ou à un autre type de prophylaxie. La recherche documentaire a été effectuée dans plusieurs bases de données, soit MEDLINE (PubMed), Embase (Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews et Health Technology Assessment, sans restriction concernant l'année de publication. Les bibliographies des publications retenues ont également été consultées. Une recherche de la littérature grise a été réalisée à l'aide du moteur de recherche Google Scholar. L'efficacité du palivizumab devait avoir été mesurée relativement aux hospitalisations, à la durée du séjour à l'hôpital, aux séjours aux soins intensifs, au recours à l'oxygénothérapie (ventilation mécanique), aux séquelles à long terme (sifflement, asthme) ou à la mortalité. La première sélection des articles répertoriés lors de la recherche d'information scientifique a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs, tandis que la deuxième sélection a été réalisée par quatre examinateurs. L'extraction des données a été effectuée par un examinateur et les données ont été validées par un deuxième examinateur. Les outils qui ont servi à évaluer la qualité méthodologique des études sont : R-AMSTAR (Revised – a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews) pour évaluer les revues systématiques et CASP (Critical Appraisal Skills Programme) pour évaluer les essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) et les études observationnelles. Les résultats ont été résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique.

Résultats

Aucun ECRA, étude de cohorte ni étude cas témoins portant sur l'efficacité du palivizumab en prophylaxie, comparativement à l'administration d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie, n'a été recensée concernant les enfants immunodéprimés, atteints d'une maladie métabolique, qui présentent un trouble neuromusculaire grave affectant la fonction respiratoire, qui présentent une anomalie des voies aériennes supérieures affectant la fonction respiratoire et issus d'une naissance multiple en santé dont le jumeau est admissible au palivizumab.

Population mixte

Dans les études portant sur différentes populations (enfants prématurés, enfants souffrant de dysplasie bronchopulmonaire, d'une maladie pulmonaire chronique (MPC) ou d'une cardiopathie congénitale), les données des méta-analyses sur des ECRA, d'une méta-analyse basée sur des ECRA et des études observationnelles, d'un ECRA et de deux études observationnelles indiquent que le palivizumab a des effets statistiquement significatifs sur la diminution des hospitalisations

dues au VRS, comparativement à l'administration d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie. Les données scientifiques disponibles sur les autres paramètres de résultats évalués sont moins nombreuses. Globalement, une diminution statistiquement significative de la durée de l'hospitalisation, du risque d'être admis dans une unité de soins intensifs et de la durée de l'hospitalisation dans une unité de soins intensifs chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo, a été rapportée dans certaines études. Au point de vue méthodologique, la qualité de ces études varie de « très faible » à « bonne ».

Prématurés qui ne sont pas atteints de maladie pulmonaire chronique du nouveau-né

Chez les prématurés qui ne sont pas atteints de MPC, les données d'une méta-analyse sur des ECRA et des études observationnelles ainsi que les données d'ECRA rapportent une diminution statistiquement significative des hospitalisations dues au VRS chez les enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation ainsi que chez les enfants nés à un âge gestationnel variant de 32 à 35 semaines, qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo ou qui n'ont reçu aucune prophylaxie. Les résultats des études observationnelles recensées indiquent une diminution des hospitalisations dues au VRS, mais cette diminution était statistiquement significative dans certaines études uniquement. La qualité méthodologique de ces études est de « faible » à « bonne ».

La mortalité, toutes causes confondues, et la respiration sifflante dans la première année de vie ont également été évaluées dans les études recensées. Une revue systématique comprenant des ECRA et des études observationnelles rapporte une diminution de la mortalité, toutes causes confondues, chez les enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation et ceux nés à un âge gestationnel variant de 32 à 35 semaines qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu placebo ou qui n'ont reçu aucune prophylaxie. Toutefois, la différence était statistiquement significative uniquement chez les enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation. La qualité méthodologique de cette revue de la littérature est « moyenne ». Également, dans un ECRA et dans deux études observationnelles, une diminution statistiquement significative du risque d'avoir une respiration sifflante dans la première année de vie a été observée chez les enfants nés à un âge gestationnel de 33 à 35 semaines et chez ceux nés à 35 semaines ou moins de gestation qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo ou qui n'ont reçu aucune prophylaxie. La qualité de méthodologique de ces trois études varie de « bonne » à « faible ».

Prématurés atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né ou de dysplasie bronchopulmonaire

Les données d'un ECRA publié en 1998, de bonne qualité méthodologique, indiquent une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation due au VRS chez les enfants âgés de 24 mois ou moins atteints de dysplasie bronchopulmonaire qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo. Les données de deux études observationnelles, publiées en 2003 et en 2004, indiquent que le palivizumab diminue de façon statistiquement significative le risque d'hospitalisation due au VRS, comparativement à l'absence de prophylaxie chez les enfants nés à 32 semaines de gestation ou moins, souffrant d'une MPC et âgés de 6 mois ou moins au début de la saison du VRS. Au point de vue méthodologique, il s'agit d'études de qualité « faible » et « très faible ».

Enfants atteints de fibrose kystique

Les résultats d'un ECRA et de deux études observationnelles n'indiquent aucune différence statistiquement significative du nombre d'hospitalisations dues au VRS chez les enfants atteints de fibrose kystique qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo ou qui n'ont pas reçu le palivizumab. La qualité méthodologique de ces études varie de « faible » à « moyenne ».

Enfants atteints d'une cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques significatives

Chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale grave sur le plan hémodynamique, les résultats d'un ECRA et d'une étude observationnelle indiquent une diminution d'hospitalisation due au VRS chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo. Une différence statistiquement significative a été rapportée uniquement dans l'ECRA. La qualité méthodologique de l'ECRA est bonne, mais celle de l'étude de cohorte est faible.

Enfants résidant dans des collectivités éloignées

Dans deux études observationnelles de faible qualité méthodologique, une diminution du risque d'hospitalisation due au VRS a été observée chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui n'ont reçu aucun traitement.

Enfants atteints du syndrome de Down

Les résultats d'une seule étude observationnelle de faible qualité méthodologique indiquent une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation due à une infection par le VRS chez les enfants atteints du syndrome de Down qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui n'ont reçu aucune prophylaxie. Précisons qu'en ce qui concerne les enfants qui ne présentent aucun facteur de risque, aucune différence significative n'a été rapportée.

Conclusions

Les données actuellement disponibles indiquent que le palivizumab est efficace pour réduire le risque d'hospitalisation due au VRS chez les enfants prématurés atteints ou non de MPC, chez les enfants non prématurés atteints d'une MPC, chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale non cyanogène, chez les enfants résidant dans des communautés éloignées et chez les enfants atteints du syndrome de Down qui présentent des facteurs de risque. Peu de données scientifiques sont disponibles sur les autres paramètres de résultats évalués et les résultats des différentes études sont parfois discordants. Aucune donnée recensée ne soutient l'efficacité du palivizumab chez les enfants atteints de fibrose kystique. L'efficacité du palivizumab dans certaines populations, dont les prématurés atteints d'une MPC, les enfants résidant dans des communautés éloignées, les enfants atteints du syndrome de Down et les enfants atteints de fibrose kystique est très peu documentée et les études comportent des limites méthodologiques ainsi que des incertitudes. De plus, aucune étude n'a été recensée sur l'efficacité du palivizumab en prophylaxie, comparativement à l'administration d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie, chez les enfants immunodéprimés, atteints d'une maladie métabolique, qui présentent un trouble neuromusculaire grave affectant la fonction respiratoire, qui présentent une anomalie des voies aériennes supérieures affectant la fonction respiratoire, issus d'une naissance multiple en santé dont le jumeau est admissible au palivizumab.

SUMMARY

Effect of palivizumab prophylaxis in reducing the complications associated with the respiratory syncytial virus in infants and young children

Introduction

The Ministère de la Santé et des Services sociaux tasked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux with re-examining the criteria for using palivizumab in infants and young children. This re-examination will enable Héma-Québec to update its circular and the related forms for the next respiratory syncytial virus (RSV) infection season (2016-2017).

Methods

A systematic literature review was carried out to obtain a portrait of the efficacy of palivizumab prophylaxis in reducing the risk of RSV complications in infants and young children compared to the administration of placebo, to no prophylaxis or to another type of prophylaxis. The literature search was conducted in several databases, namely, MEDLINE (PubMed), Embase (Ovid), the Cochrane Database of Systematic Reviews and the Cochrane Health Technology Assessment Database, with no restrictions on the year of publication. The lists of references in the publications selected were consulted as well. A search of the grey literature was performed using the Google Scholar search engine. The efficacy of palivizumab had to have been measured with regard to hospitalizations, the duration of hospital stay, intensive care unit stays, the use of oxygen therapy (mechanical ventilation), long-term-sequelae (wheezing or asthma) or mortality. The first selection of articles identified during the scientific data search was done independently by two examiners, while the second selection was performed by four examiners. Data extraction was carried out by one examiner, and the data were validated by a second examiner. The tools used to assess the methodological quality of the studies were R-AMSTAR (Revised – a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews) and CASP (Critical Appraisal Skills Programme), for evaluating randomized clinical trials (RCTs) and observational studies. The results were summarized in the form of an analytical narrative synthesis.

Results

No RCTs, cohort studies or case-control studies of the efficacy of palivizumab prophylaxis compared to the administration of placebo or to no prophylaxis were found for immunocompromised infants or young children, those with a metabolic disease, a severe neuromuscular disorder affecting respiratory function or an anomaly of the upper respiratory tract affecting respiratory function, or those of a multiple birth who are healthy but whose twin qualifies for palivizumab.

Mixed population

In the studies involving different populations (premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia, chronic lung disease (CLD) or congenital heart disease), the data from the meta-analyses of RCTs, a meta-analysis based on RCTs and observational studies, an RCT and two observational studies indicate that palivizumab has statistically significant effects in reducing RSV hospitalizations compared to the administration of placebo or to no prophylaxis. The available scientific data on the other outcome measures evaluated are less plentiful. Overall, a statistically significant decrease in the mean number of days of hospital stay, in the risk of ICU

admission and in the number of days of hospitalization in an intensive care unit among infants who received palivizumab prophylaxis compared to those who received a placebo was reported in certain studies. The methodological quality of these studies ranges from very poor to good.

The preterm infants who do not have chronic lung disease of the newborn or bronchopulmonary dysplasia

The data from a meta-analysis of RCTs and from observational studies, and data from RCTs indicate, in premature infants who did not have CLD, a statistically significant decrease in RSV hospitalizations in those born at ≤ 32 weeks' gestation and those born at a gestational age of 32 to 35 weeks who received palivizumab prophylaxis relative to those who received placebo or no prophylaxis. The results of the identified observational studies indicate a decrease in RSV hospitalizations, but this decrease was statistically significant in certain studies only. The methodological quality of these studies is poor to good.

All-cause mortality and wheezing in the first year of life were also evaluated in the identified studies. A systematic review including RCTs and observational studies reports a decrease in all-cause mortality in infants born at ≤ 32 weeks' gestation and those born at a gestational age of 32 to 35 weeks who received palivizumab prophylaxis compared to those who received placebo or no prophylaxis. However, the difference was statistically significant only in the infants born at ≤ 32 weeks' gestation. The methodological quality of this literature review is average. As well, in an RCT and two observational studies, there was a statistically significant decrease in the risk of having wheezing in the first year of life in the infants born at a gestational age of 33 to 35 weeks and in those born at ≤ 35 weeks' gestation who received palivizumab prophylaxis compared to those who received placebo or no prophylaxis. The methodological quality of these three studies ranges from good to poor.

Premature infants with chronic lung disease of the newborn or bronchopulmonary dysplasia

The data from one RCT of good methodological quality published in 1998 indicate a statistically significant decrease in the risk of RSV hospitalization in children ≤ 24 months with bronchopulmonary dysplasia who received palivizumab relative to those who received placebo. The data from two observational studies, one published in 2003, the other in 2004, indicate that palivizumab reduces, in a statistically significant manner, the risk of RSV hospitalization compared to no prophylaxis in infants born at ≤ 32 weeks' gestation who have CLD and are ≤ 6 months of age at the start of the RSV season. The methodological quality of these studies was poor and very poor.

Cystic fibrosis

The results of one RCT and of two observational studies do not indicate a statistically significant difference in the number of RSV hospitalizations in children with cystic fibrosis who received palivizumab compared to those who received placebo or who did not receive palivizumab. The methodological quality of these studies varies from poor to average.

Hemodynamically significant congenital heart disease

For infants with hemodynamically significant congenital heart disease, the results of one RCT and of one observational study indicate a decrease in the risk of RSV hospitalization in children with congenital heart disease who received palivizumab relative to those who received placebo. A statistically significant difference was reported only in the RCT. The methodological quality of the RCT is good, but that of the cohort study is poor.

Remote communities

In two observational studies of poor methodological quality, there was a decrease in the risk of RSV hospitalization in the infants who received palivizumab prophylaxis compared to those who did not receive any treatment.

Down syndrome

The results of a single observational study of poor methodological quality indicate a statistically significant decrease in the risk of hospitalization for RSV infection in children with Down syndrome who received palivizumab relative to those who did not receive any prophylaxis. It will be noted that no significant difference was reported for children who do not have any risk factors.

Conclusions

The currently available data indicate that palivizumab is effective in reducing the risk of RSV hospitalization in preterm infants with or without CLD, non-preterm infants with CLD, infants with acyanotic congenital heart disease, infants in remote communities, and children with Down syndrome with risk factors. Few scientific data are available for the other outcome measures evaluated, and the results of the different studies are sometimes discordant. None of the data identified support the efficacy of palivizumab in children with cystic fibrosis. The efficacy of palivizumab in certain populations, such as preterm infants with CLD, infants in remote communities, children with Down syndrome and children with cystic fibrosis, is very sparsely documented, and the studies contain methodological limitations and various uncertainties. Furthermore, no studies were found concerning the efficacy of palivizumab prophylaxis compared to the administration of placebo or to no prophylaxis in immunocompromised infants or young children, those with a metabolic disease, a severe neuromuscular disorder affecting respiratory function or an anomaly of the upper respiratory tract affecting respiratory function, or those of a multiple birth who are healthy but whose twin qualifies for palivizumab.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

CASP	Critical Appraisal Skills Programme
ECRA	essai clinique à répartition aléatoire
IC	intervalle de confiance
IgIV	immunoglobuline intraveineuse
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
MPC	maladie pulmonaire chronique
R-AMSTAR	Revised—a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews
RC	rapport de cotes
RR	risque relatif
RRI	rapport de risques instantané
RS-MA	revue systématique comportant une méta-analyse
RTI	ratio de taux d'incidence
RT-PCR	amplification en chaîne par polymérase après transcriptase
s. o.	sans objet
VRS	virus respiratoire syncytial

INTRODUCTION

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est la principale cause d'affection des voies respiratoires inférieures, principalement la bronchiolite et la pneumonie, chez les jeunes enfants. Le palivizumab (Synagis^{MD}) est un anticorps monoclonal humain qui est administré par voie intramusculaire. Il est indiqué dans la prévention d'affections graves des voies respiratoires inférieures causées par le VRS chez les enfants hautement susceptibles de contracter une infection par le VRS.

En juin 2005, les premiers critères d'utilisation du palivizumab ont été établis par le Conseil du médicament. On observait alors une réticence face à l'inscription du produit dans les listes des médicaments, parce qu'une réorganisation des services de santé aurait été indispensable pour assurer le suivi et l'usage optimal du palivizumab. Le ministre de la Santé et des Services sociaux a donc décidé que l'établissement des critères d'utilisation du palivizumab continuerait de relever d'Héma-Québec. En juin 2006, des modifications des critères d'utilisation du palivizumab ont été effectuées à la suite d'une réévaluation effectuée conformément à l'engagement du Conseil du médicament à réexaminer les critères d'utilisation après un an. En 2009 et en 2015, d'autres modifications des critères d'utilisation du palivizumab ont été apportées. Les critères d'utilisation du palivizumab pour la prévention des infections par le VRS pour la saison 2015-2016 sont les suivants :

- les bébés nés à moins de 33 semaines de grossesse et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS ;
- les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints d'une maladie chronique pulmonaire (MPC) du nouveau-né (définie par le besoin d'oxygène à 36 semaines d'âge gestationnel) ou de dysplasie bronchopulmonaire (définie par le besoin d'oxygène à 28 jours de vie et jusqu'à au moins 36 semaines d'âge gestationnel) et
 - qui ont eu besoin d'oxygène dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS;ou
 - qui en ont besoin pendant la saison du VRS;
- les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de fibrose kystique et qui présentent des symptômes respiratoires ou un retard staturo-pondéral significatifs ;
- les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante en raison d'un trouble neuromusculaire;
- les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante en raison d'anomalie congénitale des voies aériennes supérieures;
- les enfants âgés de moins de 12 mois, au début de la saison du VRS, atteints de cardiopathie congénitale, de cardiomyopathie ou de myocardite qui entraîne des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives ou souffrant d'hypertension

artérielle pulmonaire modérée ou grave (la demande doit être soumise par un cardiologue pédiatrique pour garantir la justesse du diagnostic);

- les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, ayant subi une greffe de moelle osseuse, de cellules souches ou d'organe solide (cœur, foie ou poumon) dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS ou pendant la saison du VRS.

Afin que le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) puisse optimiser l'usage du palivizumab pour la prévention de l'infection par le VRS chez l'enfant, une réévaluation des critères d'utilisation de ce type de prophylaxie est nécessaire. Débutée en 2015 (préliminaire) et finalisée cette année, cette réévaluation permettra au MSSS de transmettre des critères d'utilisation révisés à Héma-Québec en vue de la prochaine saison (2016-2017) d'infection par le VRS. Ce dernier pourra par la suite mettre à jour sa circulaire et les formulaires qui s'y rattachent. C'est dans ce contexte que l'INESSS a reçu le mandat de formuler des recommandations sur les critères d'utilisation du palivizumab chez les enfants.

L'objectif du présent rapport est de fournir des données scientifiques sur l'efficacité du palivizumab pour réduire les complications associées au VRS chez l'enfant. Ces données serviront à soutenir les recommandations élaborées par l'INESSS sur les critères d'utilisation de ce type de prophylaxie.

1 MÉTHODOLOGIE

Une revue systématique de la littérature a été effectuée afin d'évaluer l'effet du palivizumab en prophylaxie sur la diminution des complications associées au VRS chez l'enfant. La méthodologie utilisée pour réaliser la revue systématique à partir de laquelle le présent rapport a été rédigé respecte les normes de production des revues systématiques de l'INESSS.

1.1 Question clé de recherche

La question clé de recherche a été formulée en tenant compte des éléments du modèle PICO, soit la population à l'étude, l'intervention, les comparateurs et les résultats d'intérêt (outcome).

Question

Quelle est l'efficacité du palivizumab en prophylaxie pour réduire le risque de complications associées au VRS chez les enfants, comparativement à l'administration d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie?

1.2 Stratégie de recherche d'information

La stratégie de recherche d'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit MEDLINE (PubMed), Embase (Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews et Health Technology Assessment, sans restriction concernant l'année de publication. Une recherche de la littérature grise a été effectuée en consultant les sites Internet des agences, organismes, associations et institutions, dont la Société canadienne de pédiatrie, Guidelines International Network, National Guideline Clearinghouse (États-Unis), International Network of Agencies for Health Technology Assessment, National Institute for Health and Care Excellence (Royaume-Uni), la Haute Autorité de Santé (France), American College of Physicians (États-Unis) et Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Royaume-Uni). Les bibliographies des publications retenues ont également été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents. Le moteur de recherche Google a aussi servi à la recherche d'information. Les différentes stratégies sont décrites en détail dans l'annexe A de ce rapport.

1.3 Critères de sélection des études

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des études scientifiques

Critères d'inclusion – Études scientifiques	
POPULATION	<ul style="list-style-type: none"> • Enfants de moins de 18 ans
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none"> • Palivizumab en prophylaxie
COMPARATEURS	<ul style="list-style-type: none"> • Placébo • Absence de prophylaxie
RÉSULTATS	<ul style="list-style-type: none"> • Hospitalisation due au VRS • Durée du séjour à l'hôpital dû au VRS • Séjour aux soins intensifs dû au VRS • Durée du séjour aux soins intensifs dû au VRS • Recours à l'oxygénothérapie en raison du VRS • Durée du recours à l'oxygénothérapie en raison du VRS • Recours à la ventilation mécanique en raison du VRS • Durée du recours à la ventilation mécanique en raison du VRS • Séquelles à long terme (sifflement, asthme) dues au VRS • Mortalité
TYPES DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> • Revue systématique comportant ou non une méta-analyse • Essai clinique à répartition aléatoire (ECRA) • Étude observationnelle (étude de cohorte et étude cas témoins)
LANGUE	<ul style="list-style-type: none"> • Français et anglais

Critères d'exclusion – Études scientifiques	
TYPES DE PUBLICATION	<ul style="list-style-type: none"> • Thèse de doctorat ou mémoire de maîtrise, série de cas, étude de cas, résumé de conférence, étude économique, guide de pratique clinique, conférence consensuelle, rapport d'évaluation des technologies en santé (ETS)
QUALITÉ SCIENTIFIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • Moins de 30 sujets dans chaque groupe pour réaliser des suivis à court terme • Moins de 1 000 sujets pour réaliser une analyse à long terme

1.4 Sélection des études

La première sélection des articles que la recherche d'information scientifique a permis de répertorier a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs (AF, MCB), selon les critères de sélection des études présentés précédemment. La deuxième sélection des articles répertoriés lors de la recherche d'information scientifique a été effectuée de façon indépendante par quatre examinateurs (MT, MR, CJ, AF). Les divergences d'opinions ont été éliminées en considérant l'avis d'un autre examinateur (MCB).

1.5 Extraction des données

L'extraction des données a été effectuée par un examinateur (MCB) à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques études afin d'en assurer la validité. Les données ont été validées par un deuxième examinateur (AF).

1.6 Évaluation de la qualité méthodologique des études

L'évaluation de la qualité méthodologique des études retenues a été effectuée de façon indépendante par quatre examinateurs (AF, MT, MR, CJ); deux outils ont été utilisés afin d'évaluer la qualité des études, soit :

- R-AMSTAR (Revised – a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews) [Kung *et al.*, 2010] pour évaluer les revues systématiques;
- CASP (Critical Appraisal Skills Programme)¹ pour évaluer les ECRA, les études de cohortes et les études cas témoins.

En tenant compte des résultats des deux évaluateurs :

- un score moyen supérieur ou égal à 75 sur la grille d'évaluation R-AMSTAR devait être obtenu pour qu'une revue systématique soit considérée de bonne qualité méthodologique, un score de 50 à 74 correspondant à une qualité méthodologique moyenne et un score de 25 à 49, à une faible qualité méthodologique, alors qu'un score inférieur à 25 indiquait une très faible qualité méthodologique;
- l'évaluation d'un ECRA devait permettre de donner une réponse positive aux 6 questions de la grille CASP relatives aux ECRA pour que cet essai puisse être considéré de bonne qualité méthodologique, à 4 ou 5 des 6 questions pour être considéré de qualité méthodologique moyenne, à 3 ou 4 des 6 questions pour être considéré de faible qualité méthodologique alors qu'une réponse positive à seulement 2 de ces questions ou moins indiquait une très faible qualité méthodologique;
- l'évaluation d'une étude de cohorte devait permettre de donner une réponse positive aux questions 1 à 5a/b de la grille CASP relatives aux études de cohortes pour que cette étude puisse être considérée de bonne qualité méthodologique, à 4 de ces questions pour être considérée de qualité méthodologique moyenne, à 2 ou 3 de ces questions pour être considérée de faible qualité méthodologique alors qu'une réponse positive à seulement 1 question ou moins indiquait une très faible qualité méthodologique;
- l'évaluation d'une étude cas témoins devait permettre de donner une réponse positive aux questions 1 à 6b de la grille CASP relatives aux études cas témoins pour que cette étude puisse être considérée de bonne qualité méthodologique, à 5 ou 6 de ces questions pour être considérée de qualité méthodologique moyenne, à 3 ou 4 de ces questions pour être considérée de faible qualité méthodologique alors qu'une réponse positive à 2 de ces questions ou moins indiquait une très faible qualité méthodologique.

Les désaccords ont été réglés par consensus.

¹ Critical Appraisal Skills Programme. CASP checklists [site Web], disponible à : <http://www.casp-uk.net/#!casp-tools-checklists/c18f8>.

1.7 Analyse et synthèse des données

Les données extraites des documents retenus a été résumée sous la forme d'une synthèse narrative analytique; les principaux résultats ont été présentés sous la forme de tableaux. Les données concernant l'efficacité du palivizumab ont été analysées et présentées en fonction des paramètres de résultats d'intérêt. De plus, les variations des effets ont été examinées en fonction des différences de moyennes ou de proportions, de diminution relative (DR), de risque relatif (RR), de rapport de cotes (RC) et de rapport de risque (*hazard ratio*). Lorsqu'aucune mesure d'association n'était indiquée, le RR et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été calculés.

1.8 Validation par les pairs

Le rapport préliminaire des résultats a été soumis à deux lecteurs externes. Les commentaires de ces lecteurs ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final.

2 RÉSULTATS

2.1 Description des études repérées

La recherche d'information scientifique a permis de repérer 726 études, dont 26 ont été retenues, à savoir :

- 7 revues systématiques de la littérature [Homaira *et al.*, 2014; Robinson *et al.*, 2014; Wegzyn *et al.*, 2014; Andabaka *et al.*, 2013; Checchia *et al.*, 2011; Pons *et al.*, 2011; Morris *et al.*, 2009], dont 4 revues comportaient une méta-analyse [Andabaka *et al.*, 2013; Checchia *et al.*, 2011; Pons *et al.*, 2011; Morris *et al.*, 2009];
- 5 ECRA [Tavsu *et al.*, 2014; Blanken *et al.*, 2013; Cohen *et al.*, 2005; Feltes *et al.*, 2003; IMpact-RSV, 1998];
- 14 études observationnelles, dont 13 études de cohortes [Banerji *et al.*, 2014; Yi *et al.*, 2014; Winterstein *et al.*, 2013b; Winterstein *et al.*, 2013a; Harris *et al.*, 2011; Giebels *et al.*, 2008; Grimaldi *et al.*, 2007; Simoes *et al.*, 2007; Mitchell *et al.*, 2006; Grimaldi *et al.*, 2004; Wegner *et al.*, 2004; Pedraz *et al.*, 2003; Singleton *et al.*, 2003] et 1 étude cas témoins [Yoshihara *et al.*, 2013].

La recherche d'information scientifique n'a permis de recenser aucun ECRA, aucune étude de cohortes ni aucune étude cas témoins portant sur l'efficacité du palivizumab en prophylaxie, comparativement à l'administration d'un placebo, à l'absence de prophylaxie ou à un autre type de prophylaxie, chez les enfants immunodéprimés, atteints d'une maladie métabolique, qui présentent un trouble neuromusculaire grave affectant la fonction respiratoire, qui présentent une anomalie des voies aériennes supérieures affectant la fonction respiratoire ou issus d'une naissance multiple en santé dont le jumeau est admissible au palivizumab. L'annexe B du présent document décrit le processus de sélection des études sous la forme d'un diagramme de flux et présente la liste des études exclues ainsi que les raisons de leur exclusion.

2.1.1 Revues systématiques de la littérature comportant une méta-analyse

Parmi les quatre revues systématiques de la littérature comportant une méta-analyse qui ont été recensées, une revue est de bonne qualité méthodologique [Andabaka *et al.*, 2013] tandis que les trois autres revues sont de qualité méthodologique moyenne [Checchia *et al.*, 2011; Pons *et al.*, 2011; Morris *et al.*, 2009]. Les caractéristiques de ces revues systématiques sont présentées dans l'annexe C du présent document.

Dans la revue systématique de la littérature réalisée par le groupe Cochrane [Andabaka *et al.*, 2013], l'efficacité du palivizumab en prophylaxie pour la prévention d'une infection par le VRS chez les enfants qui présentent un risque élevé de contracter ce type d'infection a été évaluée. Dans cette revue systématique, un total de 3 ECRA avaient pour but de comparer le palivizumab avec un placebo. Les données sur les doses approuvées de 15 mg/kg ont été incluses dans les analyses. Les données extraites portaient sur un traitement de 5 injections par saison du VRS. Tous les enfants ont été suivis pendant 150 jours après la répartition aléatoire (30 jours après l'administration de la dernière dose). L'ensemble des études incluses dans cette revue systématique était financé par des sociétés pharmaceutiques.

Les auteurs de deux autres revues systématiques comportant une méta-analyse [Pons et al., 2011; Morris et al., 2009] ont recensé les trois mêmes ECRA que ceux repérés par Andabaka et ses collaborateurs [2013]. Puisque les conclusions de la méta-analyse réalisée par Morris et ses collaborateurs [2009] et Andabaka et ses collaborateurs [2013] étaient identiques, uniquement les résultats de cette dernière, soit la plus récente et de bonne qualité méthodologique, sont été considérés dans le présent rapport. La méta-analyse réalisée par Pons et ses collaborateurs [2011] incluait des études sur différentes immunoprophylaxies. En conséquence, cette dernière n'a pas été retenue, parce qu'elle ne répondait pas aux critères d'inclusion déterminés aux fins de ce rapport.

Checchia et ses collaborateurs [2011] ont réalisé une revue systématique comportant une méta-analyse afin d'évaluer l'effet du palivizumab en prophylaxie, comparativement à celui d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie, chez les enfants nés à 35 semaines ou moins de gestation et des enfants, atteints d'une MPC ou d'une cardiopathie congénitale. Au total, 11 études ont été incluses, dont 3 ECRA et 7 études de cohortes prospectives ou rétrospectives. Les 3 ECRA comparant l'efficacité du palivizumab à celle d'un placebo étaient les mêmes que ceux recensés dans les revues systématiques précédentes [Andabaka *et al.*, 2013; Pons *et al.*, 2011; Morris *et al.*, 2009]. Des 7 études observationnelles sélectionnées, 1 étude portait sur des enfants prématurés qui n'étaient pas atteints d'une MPC [Wegner *et al.*, 2004], 5 études portaient sur des enfants prématurés atteints ou non d'une MPC [Kusuda *et al.*, 2006; Mitchell *et al.*, 2006; Grimaldi *et al.*, 2004; Henckel *et al.*, 2004; Pedraz *et al.*, 2003] et 1 étude portait sur des enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire [Perez Perez *et al.*, 2004]. Bien que cette revue systématique soit de qualité méthodologique moyenne, précisons que certaines des études observationnelles incluses dans les méta-analyses sont de faible qualité méthodologique.

2.1.2 Revues systématiques de la littérature sans méta-analyse

Parmi les trois revues systématiques de la littérature sans méta-analyse qui ont été recensées, l'une est de bonne qualité méthodologique [Robinson *et al.*, 2014] tandis que les deux autres sont de qualité méthodologique moyenne [Homaira *et al.*, 2014; Wegzyn *et al.*, 2014]. Les caractéristiques de ces revues systématiques sont présentées dans l'annexe C du présent document.

Dans la revue systématique réalisée par Wegzyn et ses collaborateurs [2014], l'efficacité du palivizumab en prophylaxie d'une infection par le VRS chez les enfants nés à 35 semaines ou moins de gestation et des enfants atteints d'une dysplasie bronchopulmonaire ou d'une cardiopathie congénitale importante du point de vue hémodynamique a été évaluée. Dans cette revue, 7 ECRA et 8 études observationnelles prospectives ont été sélectionnées. Dans la revue systématique réalisée par Homaira et ses collaborateurs [2014], au total, 20 études observationnelles sur l'efficacité du palivizumab chez les enfants qui présentent un risque élevé d'être infectés par le VRS ont été incluses ; les enfants ciblés étaient des prématurés et ceux atteints de toute maladie chronique congénitale susceptible d'augmenter le risque d'aggravation d'une telle infection. Dans la revue systématique réalisée par Robinson et ses collaborateurs [2014], l'efficacité du palivizumab en prophylaxie chez les enfants atteints de fibrose kystique a été évaluée. Dans cette revue systématique, un seul ECRA a été retenu. Aucune méta-analyse n'ayant été effectuée dans ces deux revues systématiques, les études correspondant aux critères d'inclusion déterminés aux fins du présent rapport ont été décrites individuellement, en fonction de la population étudiée, dans la section 2.2 de ce document.

2.1.3 Essais cliniques à répartition aléatoire

Parmi les cinq ECRA recensés, trois sont de bonne qualité méthodologique [Cohen *et al.*, 2005; Feltes *et al.*, 2003; IMpact-RSV, 1998] et deux sont de qualité méthodologique moyenne [Tavsu *et al.*, 2014; Blanken *et al.*, 2013]; cinq ECRA avait pour but de comparer l'efficacité du palivizumab avec celle d'un placebo ou de l'absence de traitement chez les enfants :

- nés à 35 semaines ou moins de gestation ou âgés de moins de 24 mois, atteints d'une dysplasie bronchopulmonaire [IMpact-RSV, 1998];
- nés à moins de 32 semaines de gestation et sans autre facteur médical important de risque que la maturité [Tavsu *et al.*, 2014],
- nés à un âge gestationnel de 33 à 35 semaines [Blanken *et al.*, 2013],
- âgés de 24 mois et moins atteints d'une cardiopathie congénitale grave sur le plan hémodynamique [Feltes *et al.*, 2003],
- atteints de fibrose kystique [Cohen *et al.*, 2005].

Les caractéristiques de ces cinq ECRA sont présentées dans l'annexe C de ce document.

2.1.4 Études observationnelles

Parmi les 14 études observationnelles recensées, la qualité méthodologique varie de « bonne » à « très faible » et l'évaluation de 3 de ces études indiquait l'apparence d'un conflit d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique [Yoshihara *et al.*, 2013; Simoes *et al.*, 2007; Pedraz *et al.*, 2003]; les caractéristiques de ces études sont présentées dans l'annexe C de ce document.

Au total, 4 études de cohortes prospectives [Banerji *et al.*, 2014; Yi *et al.*, 2014; Yoshihara *et al.*, 2013; Simoes *et al.*, 2007], 7 études de cohortes rétrospectives [Winterstein *et al.*, 2013b; Winterstein *et al.*, 2013a; Giebels *et al.*, 2008; Mitchell *et al.*, 2006; Wegner *et al.*, 2004; Pedraz *et al.*, 2003; Singleton *et al.*, 2003] et 3 études de cohortes prospectives comparées à des cohortes historiques [Harris *et al.*, 2011; Grimaldi *et al.*, 2007; Grimaldi *et al.*, 2004] ont été recensées. La majorité des études observationnelles recensées portaient sur les enfants prématurés avec ou sans MPC ou dysplasie bronchopulmonaire [Winterstein *et al.*, 2013a; Yoshihara *et al.*, 2013; Grimaldi *et al.*, 2007; Simoes *et al.*, 2007; Mitchell *et al.*, 2006; Grimaldi *et al.*, 2004; Wegner *et al.*, 2004; Pedraz *et al.*, 2003].

2.2 Efficacité du palivizumab en prophylaxie, comparativement à l'administration d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie

2.2.1 Population mixte

La recherche d'information a permis de recenser deux revues systématiques comportant une méta-analyse [Andabaka *et al.*, 2013; Checchia *et al.*, 2011], un ECRA [IMpact-RSV, 1998] et deux études observationnelles [Mitchell *et al.*, 2006; Pedraz *et al.*, 2003] combinant diverses populations, dont des enfants prématurés, des enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire, d'une MPC ou d'une cardiopathie congénitale. Précisons que les combinaisons de populations peuvent varier d'une étude à une autre.

2.2.1.1 Hospitalisation due au VRS

Les résultats de la méta-analyse réalisée par Andabaka et ses collaborateurs [2013] indiquent

que chez les enfants prématurés ou atteints d'une MPC, de dysplasie bronchopulmonaire ou d'une cardiopathie, ceux qui ont reçu le palivizumab affichaient une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation due au VRS (3 ECRA; RR = 0,49; IC à 95 % : 0,37 à 0,64), comparativement à ceux qui ont reçu un placebo. Dans la méta-analyse réalisée par Checchia et ses collaborateurs [2011] portant sur des ECRA et des études observationnelles, une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation due au VRS a également été observée chez les enfants prématurés ou atteints d'une MPC qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo ou qui n'ont reçu aucune prophylaxie (8 études; RC = 0,35; IC à 95 % : 0,25 à 0,47, $p < 0,001$) (voir le tableau 2).

Dans l'ECRA du IMpact-RSV Study Group [1998], une réduction statistiquement significative (RR = 0,45; IC à 95 % : 31 à 66) du risque d'hospitalisation due au VRS a été observée chez les enfants prématurés ou ceux âgés de 24 mois ou moins atteints de dysplasie bronchopulmonaire qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo (voir le tableau 2).

Les résultats des deux études de cohortes rétrospectives recensées [Mitchell *et al.*, 2006; Pedraz *et al.*, 2003] concordent généralement avec ceux des méta-analyses [Andabaka *et al.*, 2013; Checchia *et al.*, 2011] et de l'ECRA [IMpact-RSV, 1998]. En Alberta, Mitchell et ses collaborateurs [2006] ont évalué le risque d'hospitalisation due au VRS chez les enfants à risque élevé², avant (1995 à 1998) et après (1999 à 2002) l'entrée en vigueur du programme d'immunoprophylaxie par le palivizumab. Une diminution statistiquement significative de 60 % des hospitalisations dues au VRS a été observée chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui n'ont pas reçu la prophylaxie (RC = 0,40; IC à 95 % : 0,21 à 0,75). Dans une étude de cohorte rétrospective réalisée en Espagne [Pedraz *et al.*, 2003], chez les enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation et atteints ou non d'une MPC le risque d'hospitalisation due au VRS chez ceux qui avaient reçu le palivizumab au cours des saisons de 2000 à 2002 était statistiquement inférieur à celui des enfants qui n'ont pas reçu le traitement (1998 à 2000), tant les enfants nés à 28 semaines ou moins de gestation (RR = 0,26; IC à 95 % : 0,19 à 0,35) que ceux nés à un âge gestationnel de 29 à 32 semaines (RR = 0,54; IC à 95 % : 0,39 à 0,77) (voir le tableau 2).

2.2.1.2 Durée du séjour à l'hôpital dû au VRS

Dans l'ECRA du IMpact-RSV Study Group [1998], chez les enfants prématurés ou ceux âgés de 24 mois ou moins atteints de dysplasie bronchopulmonaire qui ont reçu le palivizumab, le nombre total de jours d'hospitalisation par 100 enfants due au VRS était significativement inférieur à celle des enfants ayant reçu un placebo, soit respectivement 36,4 et 62,6 jours d'hospitalisation ($p < 0,001$). Dans l'étude de cohorte rétrospective réalisée par Pedraz et ses collaborateurs [2003], la durée médiane de jours d'hospitalisation était statistiquement inférieure, chez les enfants ayant reçu le palivizumab en prophylaxie, soit 6 jours, à celle des enfants n'ayant reçu aucun traitement, soit 8 jours ($p < 0,01$).

2.2.1.3 Séjour dans une unité de soins intensifs dû au VRS

Les résultats de la méta-analyse d'Andabaka et ses collaborateurs [2013] indiquent une diminution statistiquement significative de 50 % du risque de séjour dans une unité de soins intensifs chez les enfants prématurés, atteints ou non d'une MPC, qui ont reçu le palivizumab,

² Les enfants à risque élevé sont les enfants nés à moins de 33 semaines de gestation ou nés à un âge gestationnel de 33 à 35 semaines qui ont obtenu un diagnostic de maladie pulmonaire chronique du prématuré, ou les enfants nés à un âge gestationnel de 33 à 35 semaines qui ont eu recours à l'oxygénation à la maison et qui sont nés 6 mois avant le début de la saison du VRS.

comparativement à ceux qui ont reçu un placebo (2 ECRA; RR = 0,50; IC à 95 % : 0,30 à 0,81) (voir le tableau 2). Les résultats de l'ECRA du IMpact-RSV Study Group [1998] indiquent également une diminution statistiquement significative du risque de séjour dans une unité de soins intensifs chez les enfants prématurés ou ceux âgés de 24 mois ou moins atteints de dysplasie bronchopulmonaire qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo (2 ECRA; RR = 0,43; IC à 95 % : 0,21 à 0,90, p = 0,026). Toutefois, dans l'étude de cohorte rétrospective réalisée par Pedraz et ses collaborateurs [2003], aucune différence statistiquement significative entre les risques de séjour dans une unité de soins intensifs chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement aux enfants n'ayant pas reçu de prophylaxie, n'a été rapportée (RR = 0,62; IC à 95 % : 0,31 à 1,22) (voir le tableau 2).

2.2.1.4 Durée du séjour aux soins intensifs dû au VRS

Dans l'ECRA du IMpact-RSV Study Group [1998], chez les enfants prématurés ou ceux âgés de 24 mois ou moins atteints de dysplasie bronchopulmonaire qui ont reçu le palivizumab, le nombre total de jours dans une unité de soins intensifs dû au VRS était significativement supérieure à celle des enfants ayant reçu un placebo, soit respectivement 13,3 et 12,7 jours pour 100 enfants (p = 0,023) (voir le tableau 2).

2.2.1.5 Mortalité

Les résultats de la méta-analyse d'Andabaka et ses collaborateurs [2013], indiquent une diminution du risque de mortalité, toutes causes confondues, chez les enfants prématurés ou ceux âgés de 24 mois ou moins atteints d'une MPC ou d'une cardiopathie qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo (3 ECRA; RR = 0,69; IC à 95 % : 0,42 à 1,15). Les résultats de la méta-analyse réalisée par Checchia et ses collaborateurs [2011], portant sur des ECRA et des études observationnelles, rapportent également une diminution statistiquement significative de la mortalité, toutes causes confondues, chez tous les prématurés, soit un rapport de cotes de 0,30 (4 études; IC à 95 % : 0,17 à 0,55, p < 0,001). Selon les résultats de l'ECRA du IMpact-RSV Study Group [1998], une diminution non statistiquement significative de la mortalité, toutes causes confondues, a été observée chez les enfants prématurés ou ceux âgés de 24 mois ou moins atteints de dysplasie bronchopulmonaire qui ont reçu le palivizumab, comparativement aux enfants qui ont reçu un placebo (RR = 0,40; IC à 95 % : 0,11 à 1,48). Dans l'étude réalisée par Pedraz et ses collaborateurs [2003], les taux de mortalité due à une infection par le VRS chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie et chez les enfants n'ayant reçu aucun traitement étaient respectivement de 0 % et de 0,06 % (voir le tableau 2).

2.2.1.6 Recours à la ventilation mécanique en raison du VRS

Selon les résultats des méta-analyses réalisées par Andabaka et ses collaborateurs [2013], une augmentation non statistiquement significative du recours à la ventilation mécanique en raison du VRS a été observée chez les enfants atteints ou non d'une MPC qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo (2 études; RR = 1,1; IC à 95 % : 0,20 à 6,09). L'ECRA du IMpact-RSV Study Group [1998] a également rapporté une augmentation non statistiquement significative du recours à la ventilation mécanique dans les cas d'infection par le VRS chez les enfants prématurés ou ceux âgés de 24 mois ou moins atteints de dysplasie bronchopulmonaire qui ont reçu le palivizumab, comparativement aux enfants qui ont reçu un placebo (RR = 3,49; IC à 95 % : 0,43 à 28,31; p = 0,280). Pedraz et ses collaborateurs [2003] ont eux aussi rapporté une augmentation non statistiquement significative du recours à la ventilation

mécanique chez les enfants prématurés atteints ou non d'une MPC qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui n'ont reçu aucune prophylaxie (RR = 1,40; IC à 95 % : 0,61 à 3,22) (voir le tableau 2).

2.2.1.7 Durée du recours à la ventilation mécanique en raison d'une infection par le VRS

Selon les résultats de l'ECRA du IMpact-RSV Study Group [1998], chez les enfants prématurés ou âgés de 24 mois ou moins atteints de dysplasie bronchopulmonaire, concernant le nombre de jours total où leur état a nécessité le recours à la ventilation mécanique en raison d'une infection par le VRS, chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, ce nombre est supérieur à celui affiché par les enfants qui ont reçu un placebo, soit respectivement 8,4 et 1,7 jours pour 100 enfants. Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,210$) (voir le tableau 2).

2.2.1.8 Durée du recours à l'oxygénothérapie en raison d'une infection par le VRS

Dans l'ECRA du IMpact-RSV Study Group [1998], chez les enfants prématurés ou âgés de 24 mois ou moins atteints de dysplasie bronchopulmonaire, concernant le nombre total de jours où leur état a nécessité le recours à l'oxygénothérapie en raison d'une infection par le VRS, chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, ce nombre était significativement inférieur à celui affiché par les enfants qui ont reçu un placebo, soit respectivement 30,3 et 50,6 jours pour 100 enfants ($p < 0,001$) (voir le tableau 2).

Tableau 2 Efficacité du palivizumab en prophylaxie chez les enfants prématurés, atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né ou d'une cardiopathie, comparativement à l'administration d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie

AUTEURS, ANNÉE	DEVIS	PALIVIZUMAB	COMPARATEURS		RISQUE RELATIF (RR) RAPPORT DE COTES (RC) (IC À 95 %) VALEUR DE P	QUALITÉ DE L'ÉTUDE
			PLACÉBO	AUCUNE PROPHYLAXIE		
Hospitalisation due au VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants						
Andabaka et al., 2013	RS-MA	82/1 663 (4,9 %)	118/1 168 (10,1 %)	s. o.	RR = 0,49 (0,37 à 0,64) (3 études)*	Bonne
Checchia et al., 2011	RS-MA	160/3 904 (4,1 %)	349/3 351 (10,4 %)		RC = 0,35 (0,25 à 0,47) p < 0,001 (8 études) [†]	Moyenne
IMpact-RSV, 1998	ECRA	48/1 002 (4,8 %)	53/500 (10,6 %)	s. o.	RR = 0,45 (0,31 à 0,66)	Bonne
Mitchell et al., 2006	Cohorte rétrospective	15/496 (3,0 %)	s. o.	30/411 (7,3 %)	RC = 0,40 (0,21 à 0,75) p = 0,003	Faible
Pedraz et al., 2003	Cohorte rétrospective (≤ 28 semaines)	76/1 919 (4,0 %)	s. o.	210/1 583 (13,3 %)	RC = 0,26 (0,19 à 0,35) p < 0,0001	Très faible
	(29 à 32 semaines)	40/739 (5,4 %)	s. o.	129/1 297 (9,9 %)	RR = 0,54 (0,39 à 0,77) p < 0,0001	
Durée du séjour à l'hôpital dû au VRS (nombre de jours total/100 enfants)						
IMpact-RSV, 1998	ECRA	36,4	62,6	s. o.	p < 0,001	Bonne
Pedraz et al., 2003[‡]	Cohorte rétrospective	6 (médiane) (écart interquartile : 4 à 9)	s. o.	8 (médiane) (écart interquartile 5 à 11)	p < 0,01	Très faible

Séjour dans une unité de soins intensifs dû au VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants						
Andabaka et al., 2013	RS-MA	26/1 641 (1,6 %)	39/1 148 (3,4 %)	s. o.	RR = 0,50 (0,30 à 0,81) (2 études) [†]	Bonne
IMPact-RSV, 1998	ECRA	13/1 002 (1,3 %)	15/500 (3,0 %)	s. o.	RR = 0,43 (0,21 à 0,90) p = 0,026	Bonne
Pedraz et al., 2003^h	Cohorte rétrospective	9/71 (13 %)	s. o.	33/161 (20 %)	RR = 0,62 (0,31 à 1,22)	Très faible
Durée du séjour aux soins intensifs dû au VRS (nombre total de jours/100 enfants)						
IMPact-RSV, 1998	ECRA	13,3	12,7	s. o.	p = 0,023	Bonne
Mortalité toutes causes confondues (nombre) sur le nombre total de participants						
Andabaka et al., 2013	RS-MA	25/1 663 (1,5 %)	33/1 168 (2,8 %)	s. o.	RR = 0,69 (0,42 à 1,15) (3 études) [*]	Bonne
Checchia et al., 2011	RS-MA	12/6 380 (0,19 %)	33/6 182 (0,53 %)		RC = 0,30 (0,17 à 0,55) p < 0,001 (4 études)	Moyenne
IMPact-RSV, 1998	ECRA	4/1 002 (0,40 %)	5/500 (1,0 %)	s. o.	RR = 0,40 (0,11 à 1,48)	Bonne
Pedraz et al., 2003^e	Cohorte rétrospective	0/1 919 (0 %)	s. o.	1/1 583 (0,06 %)	Non estimable	Très faible
Recours à la ventilation mécanique en raison du VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants						
Andabaka et al., 2013	RS-MA	15/1 641 (0,9 %)	15/1 148 (1,3 %)	s. o.	RR = 1,1 (0,2 à 6,09) (2 études) [†]	Bonne
IMPact-RSV, 1998	ECRA	7/1 002 (0,7 %)	1/500 (0,2 %)	s. o.	RR = 3,49 (0,43 à 28,31) p = 0,280	Bonne
Pedraz et al., 2003^h	Cohorte rétrospective	8/71 (11 %)	s. o.	13/161 (8 %)	RR = 1,40 (0,61 à 3,22)	Très faible

Durée du recours à la ventilation mécanique en raison d'une infection par le VRS (nombre total de jours/100 enfants)						
IMpact-RSV, 1998	ECRA	8,4	1,7	s. o.	p = 0,210	Bonne
Durée du recours à l'oxygénothérapie en raison du VRS (nombre total de jours/100 enfants)						
IMpact-RSV, 1998	ECRA	30,3	50,6	s. o.	p < 0,001	Bonne

ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; IC : intervalle de confiance; RC : rapport de cotes; RS-MA : revue systématique comportant une méta-analyse; RR : risque relatif; VRS : virus respiratoire syncytial; s. o. sans objet

* Les trois études incluses dans la méta-analyse d'Andabaka et ses collaborateurs [2013] étaient celles de Feltes *et al.*, 2003; IMpact-RSV, 1998; Subramanian *et al.*, 1998.

‡ Les huit études incluses dans la méta-analyse de Checchia et ses collaborateurs [2011] étaient celles de Mitchell *et al.*, 2006; Grimaldi *et al.*, 2004; Henckel *et al.*, 2004; Perez Perez *et al.*, 2004; Wegner *et al.*, 2004; Pedraz *et al.*, 2003; IMpact-RSV, 1998; Subramanian *et al.*, 1998.

† Les deux études incluses dans la méta-analyse d'Andabaka et ses collaborateurs [2013] étaient celles de Feltes *et al.*, 2003 et IMpact-RSV, 1998.

‡ Le nombre médian de jours d'hospitalisation, les taux de séjour dans une unité de soins intensifs et les taux de patients ayant reçu une assistance respiratoire (ventilation mécanique) ont été calculés.

‡ Mortalité due au VRS.

2.2.2 Enfants prématurés qui ne sont pas atteints d'une maladie pulmonaire du nouveau-né

Concernant l'évaluation de l'efficacité du palivizumab chez les enfants prématurés qui ne sont atteints d'aucune MPC, 1 revue systématique de la littérature sur des ECRA et des études observationnelles comportant une méta-analyse [Checchia *et al.*, 2011], 3 ECRA [Tavsu *et al.*, 2014; Blanken *et al.*, 2013; IMpact-RSV, 1998] et 6 études observationnelles [Winterstein *et al.*, 2013a; Yoshihara *et al.*, 2013; Grimaldi *et al.*, 2007; Simoes *et al.*, 2007; Mitchell *et al.*, 2006; Wegner *et al.*, 2004] ont été recensés. Les caractéristiques de ces études sont décrites dans l'annexe C du présent document.

2.2.2.1 Hospitalisation due au VRS

Les résultats de la méta-analyse [Checchia *et al.*, 2011] et des trois ECRA [Tavsu *et al.*, 2014; Blanken *et al.*, 2013; IMpact-RSV, 1998] indiquent une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation due au VRS chez les enfants prématurés qui ne sont pas atteints d'une MPC qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo ou qui n'ont reçu aucune prophylaxie (voir le tableau 3).

Plus précisément, les résultats de la méta-analyse réalisée par Checchia et ses collaborateurs [2011] indiquent une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation due au VRS, tant chez les enfants qui ne sont pas atteints d'une MPC et qui ont reçu le palivizumab, nés à 32 semaines ou moins de gestion (3 études; RC = 0,28; IC à 95 % : 0,21 à 0,36, $p < 0,001$) que chez les enfants nés à un âge gestationnel de 32 à 35 semaines (2 études; RC = 0,26; IC à 95 % : 0,11 à 0,62, $p < 0,001$), comparativement aux enfants qui ont reçu un placebo ou qui n'ont reçu aucune prophylaxie (voir le tableau 3).

Les résultats de l'ECRA de Tavsu et ses collaborateurs [2014] indiquent une réduction statistiquement significative du risque d'hospitalisation due au VRS chez les enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation, sans autre facteur médical de risque que la prématurité âgés de 6 mois ou moins au début de la saison du VRS qui ne sont pas atteints d'une MPC, d'une cardiopathie ou qui présentent un autre problème de santé qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui n'ont pas reçu de prophylaxie (RC = 0,26; IC à 95 % : 0,10 à 0,68, $p = 0,001$). Les résultats d'un autre ECRA [Blanken *et al.*, 2013] indiquent une réduction statistiquement significative de 82 % ($p < 0,01$) du nombre d'hospitalisations dues au VRS chez les enfants en bonne santé, nés à un âge gestationnel de 33 à 35 semaines et âgés de 6 mois ou moins au début de la saison du VRS qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo. Des résultats similaires ont été rapportés dans l'ECRA du IMpact-RSV Study Group [1998], soit une diminution du risque relatif d'hospitalisation due au VRS statistiquement significative de 78 % ($p \leq 0,001$), de 47 % ($p = 0,003$) et de 80 % ($p = 0,002$) respectivement, chez les enfants nés à 35 semaines ou moins de gestation, les enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation et les enfants nés à un âge gestationnel de 32 à 35 semaines et qui étaient âgés de 6 mois ou moins au début de la saison du VRS, qui ne sont pas atteints d'une MPC et qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo (voir le tableau 3).

Dans une étude de cohorte évaluant l'efficacité d'un programme d'immunoprophylaxie en France [Grimaldi *et al.*, 2007], une diminution statistiquement significative du risque de réhospitalisation due au VRS a été observée lorsque le palivizumab a été administré à des

enfants hospitalisés, nés à 30 semaines ou moins de gestation et âgés de 6 mois ou moins au début de la saison du VRS et qui n'étaient pas atteints de dysplasie bronchopulmonaire (2002 à 2004), comparativement à l'absence de traitement (1999 à 2002) (1,5 % contre 13,6 %, $p < 0,0001$). Dans une étude de cohorte rétrospective réalisée aux États-Unis [Winterstein *et al.*, 2013a], une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation due au VRS chez les enfants nés à un âge gestationnel de 32 à 34 semaines, qui ne sont pas atteints d'une MPC et qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui n'ont reçu aucun traitement, a été observée au Texas (RC = 0,45; IC 95 % : 0,26 à 0,78, $p < 0,005$), mais pas en Floride (RC = 0,81; IC 95 % : 0,42 à 1,58, $p < 0,54$). Dans une étude de cohorte rétrospective réalisée en Alberta aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les enfants qui ont reçu le palivizumab et ceux qui n'ont reçu aucun traitement (RC = 0,79; IC à 95 % : 0,47 à 1,33, $p = 0,389$). Wegner et ses collaborateurs [2004] ont rapporté une diminution non statistiquement significative du nombre d'hospitalisations dues au VRS chez les enfants qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui n'ont reçu aucun traitement (RC = 0,27, $p = 0,058$).

2.2.2.2 Mortalité

Dans l'étude de Checchia et ses collaborateurs [2011], les résultats de la méta-analyse indiquent une diminution statistiquement significative de 75 % du risque de mortalité, toutes causes confondues, chez les enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo ou qui n'ont reçu aucune prophylaxie (3 études; RC = 0,25; IC à 95 % : 0,13 à 0,49, $p < 0,001$). Toutefois, chez les enfants prématurés nés à un âge gestationnel de 32 à 35 semaines, aucune diminution statistiquement significative n'a été rapportée entre les deux groupes (3 études; RC = 0,22; IC à 95 % : 0,03 à 1,89, $p = 0,085$) (voir le tableau 3).

2.2.2.3 Respiration sifflante dans la première année de vie

Dans un ECRA réalisé par Blanken et ses collaborateurs [2013] portant sur des enfants en bonne santé nés à un âge gestationnel de 33 à 35 semaines, une diminution statistiquement significative du risque d'avoir une respiration sifflante dans la première année de vie a été observée à la suite de l'administration de palivizumab, comparativement à l'administration d'un placebo (RR = 0,66; IC à 95 % : 0,51 à 0,84). Dans une étude de cohorte prospective réalisée au Japon [Yoshihara *et al.*, 2013], le risque d'avoir une respiration sifflante dans la première année de vie était diminué significativement chez les enfants qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui n'ont reçu aucun traitement (RR = 0,34; IC à 95 % : 0,19 à 0,60). Dans une autre étude de cohorte prospective multicentrique internationale, une diminution statistiquement significative du risque d'avoir une respiration sifflante dans la première année a également été rapportée (RR = 0,51 ; IC à 95 % : 0,33 à 0,38) (voir le tableau 3).

Tableau 3 Efficacité du palivizumab en prophylaxie chez les enfants prématurés qui ne sont pas atteints d'une maladie pulmonaire chronique, comparativement à l'administration d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie

AUTEURS, ANNÉE	DEVIS (ÂGE GESTATIONNEL)	PALIVIZUMAB	COMPARATEURS		RAPPORT DE COTES (RC) RISQUE RELATIF (RR) DIMINUTION RELATIVE (DR) (IC À 95 %) VALEUR DE P	QUALITÉ DE L'ÉTUDE
			PLACÉBO	AUCUNE PROPHYLAXIE		
Hospitalisation due au VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants						
Checchia et al., 2011	RS-MA (≤ 32 semaines)	83/2 275 (3,7 %)	240/2 274 (10,6 %)		RC = 0,28 (0,21 à 0,36) p < 0,001 (3 études)*	Moyenne
	(32 à 35 semaines)	9/410 (2,2 %)	23/292 (7,9 %)		RC = 0,26 (0,11 à 0,62) p = 0,002 2 (études)**	
Tavsu et al., 2014	ECRA (≤ 32 semaines)	0/39 (0 %)	s. o.	10/41 (24,4 %)	RC = 0,26 (0,10 à 0,68) p = 0,001	Moyenne
Blanken et al., 2013	ECRA (33 à 35 semaines)	2/214 (0,9 %)	11/215 (5,1 %)	s. o.	RR = 0,18 (0,04 à 0,81)	Moyenne
IMpact-RSV, 1998	ECRA (≤ 35 semaines)	9/506 (1,8 %)	19/234 (8,1 %)	s. o.	RR = 0,22 (0,10 à 0,48)	Bonne
	(≤ 32 semaines)	s. o.	s. o.	s. o.	DR = 47 %, p = 0,003	
	(32 à 35 semaines)	5/281 (1,8 %)	8/124 (6,5 %)	s. o.	RR = 0,28 (0,09 à 0,83)	
Winterstein et al., 2013a	Cohorte rétrospective (32 à 34 semaines)	s. o./461 (Floride)	s. o.	s. o./1 853 (Floride)	RC = 0,81 (0,42 à 1,58) p = 0,54	Moyenne
		s. o./671 (Texas)	s. o./3 015 (Texas)	RC = 0,45 (0,26 à 0,78) p = 0,005		

Grimaldi et al., 2007	Cohorte prospective (comparée à une cohorte historique) (≤ 30 semaines)	1/70 (1,5 %)	s. o.	16/118 (13,6 %)	RR = 0,11 (0,01 à 0,78) p < 0,0001	Faible
Mitchell et al., 2006	Cohorte rétrospective (33 à 35 semaines)	28/842 (3,3 %) (Calgary)	s. o.	24/907 (2,7 %) (Calgary)	RC = 0,79 (0,47 à 1,33) p = 0,389	Faible
Wegner et al., 2004	Cohorte rétrospective (32 à 35 semaines)	5/185 (2,7 %)	s. o.	12/182 (6,6 %)	RC = 0,27 (n. r.) p = 0,058 [€]	Bonne
Mortalité toutes causes confondues (nombre) sur le nombre total de participants						
Checchia et al., 2011	RS-MA (≤ 32 semaines)	8/3 435 (0,2 %)		28/2 827 (0,99 %)	RC = 0,25 (0,13 à 0,49) p < 0,001 (3 études) [¥]	Moyenne
	(32 à 35 semaines)	1/1 087 (0,09 %)		3/2 359 (0,13 %)	RC = 0,22 (0,03 à 1,89) p = 0,085 (3 études) ⁺	
Respiration sifflante dans la première année de vie (nombre de personnes) sur le nombre total de participants						
Blanken et al., 2013	ECRA (33 à 35 semaines)	66/214 (30,8 %)	101/215 (47,0 %)	s. o.	RR = 0,66 (0,51 à 0,84)	Bonne
Yoshihara et al., 2013	Cohorte prospective (33 à 35 semaines)	22/345 (6,4 %)	s. o.	18/95 (18,9 %)	RR = 0,34 (0,19 à 0,60) p < 0,001	Faible
Simoes et al., 2007	Cohorte prospective (≤ 35 semaines)	25/191 (13 %)	59/230 (26 %)	s. o.	RR = 0,51 (0,33 à 0,78) p = 0,001	Moyenne

ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; IC : intervalle de confiance; n. r. : non rapporté; s. o. : sans objet; RC : rapport de cote; RR : risque relatif; VRS : virus respiratoire syncytial

*Les trois études incluses dans la méta-analyse de Checchia et ses collaborateurs [2011] sont celles de Henckel *et al.*, 2004; Pedraz *et al.*, 2003; IMpact-RSV, 1998.

** Les deux études incluses dans la méta-analyse de Checchia et ses collaborateurs [2011] sont celles de Wegner *et al.*, 2004 et IMpact-RSV, 1998.

[€] Modèle statistique ajusté en fonction de variables potentiellement confondantes

[¥] Les trois études incluses dans la méta-analyse de Checchia et ses collaborateurs [2011] sont celles de Wegner *et al.*, 2004; Pedraz *et al.*, 2003; IMpact-RSV, 1998.

⁺ Les trois études incluses dans la méta-analyse de Checchia et ses collaborateurs [2011] sont celles de Kusuda *et al.*, 2006; Wegner *et al.*, 2004; IMpact-RSV, 1998.

2.2.3 Enfants prématurés atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né ou de dysplasie bronchopulmonaire

Un ECRA ayant évalué l'efficacité du palivizumab chez les enfants âgés de 24 mois ou moins atteints de dysplasie bronchopulmonaire a été recensé [IMpact-RSV, 1998] et deux études observationnelles [Grimaldi *et al.*, 2004; Pedraz *et al.*, 2003] ayant évalué l'efficacité du palivizumab chez les enfants prématurés atteints d'une MPC ou de dysplasie bronchopulmonaire ont également été recensées. Les caractéristiques de ces études sont présentées dans l'annexe C du présent document.

2.2.3.1 Hospitalisation due au VRS

Dans l'ECRA du IMpact-RSV Study Group [1998], une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation due au VRS a été observée chez les enfants âgés de 24 mois ou moins atteints de dysplasie bronchopulmonaire qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo (RR = 0,61; IC à 95 % : 0,40 à 0,95).

Dans une étude de cohorte rétrospective réalisée en Espagne [Pedraz *et al.*, 2003], une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation due au VRS a été observée chez les enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation qui étaient âgés de 6 mois ou moins au début de la saison du VRS, atteints d'une MPC et qui ont reçu le palivizumab lors de saisons du VRS, de 2000 à 2002, comparativement à ceux qui n'ont pas reçu le palivizumab, de 1998 à 2000 (RR = 0,28; IC à 95 % : 0,14 à 0,58). Des résultats similaires ont été rapportés dans une autre étude de cohorte rétrospective réalisée en France [Grimaldi *et al.*, 2004], soit une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation due au VRS chez les enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire qui ont reçu le palivizumab lors des saisons du VRS de 2000 à 2002, qui sont nés à 32 semaines ou moins de gestation et qui étaient âgés de 6 mois ou moins au début de la saison du VRS, comparativement à ceux qui n'ont pas reçu le palivizumab, de 1999 à 2000 (RR = 0,15; IC à 95 % : 0,05 à 0,49) (voir tableau 4).

Tableau 4 Efficacité du palivizumab chez les enfants prématurés atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né, ou de dysplasie bronchopulmonaire comparativement à l'absence de prophylaxie

AUTEURS, ANNÉE	DEVIS (ÂGE GESTATIONNEL)	PALIVIZUMAB	AUCUNE PROPHYLAXIE	RISQUE RELATIF IC À 95 % VALEUR DE P	QUALITÉ DE L'ÉTUDE
Hospitalisation due au VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants					
IMpact-RSV, 1998	ECRA	39/496 (7,9 %)	34/266 (12,8 %)	0,61 (0,40 à 0,95)	Bonne
Grimaldi <i>et al.</i>, 2004	Cohorte prospective (comparée à une cohorte historique) (≤ 32 semaines)	3/43 (6,98 %)	12/26 (46,2 %)	0,15 (0,05 à 0,49) p < 0,01	Faible
Pedraz <i>et al.</i>, 2003	Cohorte rétrospective (≤ 32 semaines)	12/217 (5,5 %)	14/71 (19,7 %)	0,28 (0,14 à 0,58) p < 0,007	Très faible

ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; IC : intervalle de confiance; VRS : virus respiratoire syncytial

2.2.4 Enfants atteints de fibrose kystique

Une revue systématique de la littérature [Robinson *et al.*, 2014], un ECRA [Cohen *et al.*, 2005] et deux études observationnelles [Winterstein *et al.*, 2013b; Giebels *et al.*, 2008] évaluant l'efficacité du palivizumab, comparativement à celle d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie, chez les enfants souffrant de fibrose kystique ont été recensés. Dans la revue systématique, un seul ECRA a été sélectionné, soit celui de Cohen et ses collaborateurs [2005]. En conséquence, uniquement les résultats de l'étude primaire ont été rapportés. Les caractéristiques de ces études sont présentées dans l'annexe C du présent document.

2.2.4.1 Hospitalisation due au VRS

Dans l'ECRA réalisé par Cohen et ses collaborateurs [2005], chez les enfants atteints de fibrose kystique âgés de 24 mois ou moins, aucune différence statistiquement significative relative aux hospitalisations dues au VRS n'a été observée chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo (RR = 1,02; IC à 95 % : 0,06 à 16,09). Une étude de cohorte rétrospective [Winterstein *et al.*, 2013b], réalisée sur des enfants âgés de moins de 24 mois atteints de fibrose kystique, a rapporté un effet bénéfique non statistiquement significatif du palivizumab sur la diminution du nombre d'hospitalisations dues au VRS, comparativement à l'absence de prophylaxie (rapport de risques = 0,57; IC à 95 % : 0,20 à 1,60). Une autre étude de cohorte rétrospective, réalisée au Canada [Giebels *et al.*, 2008], a également rapporté une diminution non statistiquement significative du risque d'hospitalisation due au VRS chez les enfants souffrant de fibrose kystique qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement aux enfants qui n'ont reçu aucun traitement (RR = 0,49; IC à 95 % : 0,14 à 1,75) (voir tableau 5).

2.2.4.2 Mortalité

Dans l'étude réalisée par Cohen et ses collaborateurs [2005], aucun cas de mortalité toutes causes confondues n'est rapporté, quel que soit le groupe (voir tableau 5).

2.2.4.3 Recours à l'oxygénothérapie en raison du VRS

Dans l'étude réalisée par Cohen et ses collaborateurs [2005], aucune différence statistiquement significative du recours à l'oxygénothérapie n'a été observée chez les enfants atteints de fibrose kystique âgés de moins de 24 mois qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo (RR = 1,02; IC à 95 % : 0,06 à 16,09) (voir tableau 5).

Tableau 5 Efficacité du palivizumab en prophylaxie chez les enfants atteints de fibrose kystique, comparativement à l'administration d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie

AUTEURS, ANNÉE	DEVIS	PALIVIZUMAB	COMPARATEURS		RISQUE RELATIF (RR) RAPPORT DE COTES (RC) RAPPORT DE RISQUES INSTANTANÉE (RRI) (IC À 95 %)	QUALITÉ DE L'ÉTUDE
			PLACÉBO	AUCUNE PROPHYLAXIE		
Hospitalisation due au VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants						
Cohen <i>et al.</i>, 2005	ECRA	1/92 (1,09 %)	1/94 (1,06 %)	s. o.	RR = 1,02 (0,06 à 16,09)	Non évaluée*
Winterstein <i>et al.</i>, 2013b	Cohorte rétrospective	s. o./575	s. o.	s. o./2 300	RRI = 0,57 (0,20 à 1,60)**	Moyenne
Giebels <i>et al.</i>, 2008	Cohorte rétrospective	3/35 (8,6 %)	s. o.	7/40 (17,5 %)	RR = 0,49 (0,14 à 1,75)	Faible
Durée du séjours à l'hôpital dû au VRS (nombre médian de jours)						
Giebels <i>et al.</i>, 2008	11 (écart- interquartile :3 à 14)	s. o.	13 (écart-interquartile 2 à 14)	s. o.	RC = 0,46 (0,16 à 1,31)	Faible
Mortalité toutes causes confondues (nombre) sur le nombre total de participants						
Cohen <i>et al.</i>, 2005	ECRA	0/92 (0 %)	0/94 (0 %)	s. o.	Non estimable	Non évalué*
Recours à l'oxygénothérapie en raison du VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants						
Cohen <i>et al.</i>, 2005	ECRA	1/92 (0,01 %)	0/94 (0 %)	s. o.	RR = 3,06 (0,13 à 74,27)	Non évalué*

ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; IC : intervalle de confiance; s. o. : sans objet; VRS : virus respiratoire syncytial

* L'étude réalisée par Cohen et ses collaborateurs [2005] n'a pas été publiée sous la forme d'un article complet.

** Modèle statistique ajusté en fonction de variables potentiellement confondantes

2.2.5 Enfants atteints d'une cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques significatives

Une revue systématique accompagnée d'une méta-analyse [Checchia *et al.*, 2011], un ECRA [Feldes *et al.*, 2003] et une étude de cohorte rétrospective [Harris *et al.*, 2011] portant sur l'efficacité du palivizumab, comparativement à celle d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie, chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques significatives ont été recensées. La méta-analyse porte sur une seule étude, soit celle de Feldes et ses collaborateurs [2003]. En conséquence, uniquement les résultats de l'étude primaire ont été rapportés. Les caractéristiques de ces études sont fournies dans l'annexe C du présent document.

2.2.5.1 Hospitalisation due au VRS

Les résultats de l'ECRA réalisé par Feldes et ses collaborateurs [2003] indiquent une diminution statistiquement significative d'hospitalisation de 45 % ($p=0,003$) chez les enfants âgés de moins de 24 mois atteints d'une cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques significatives, non opérée ou partiellement corrigée et ayant reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo. De plus, une diminution statistiquement significative de 58 % du risque d'hospitalisation a été observée chez les enfants atteints d'une cardiopathie non cyanogène qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo ($p = 0,003$). Enfin, une diminution non statistiquement significative du nombre d'hospitalisations de 29 % a été observée chez les enfants atteints d'une cardiopathie cyanogène qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo ($p = 0,285$).

Une réduction du risque d'hospitalisation due au VRS non statistiquement significative a été observée chez les enfants qui ont reçu le palivizumab lors du programme d'immunoprophylaxie, de 2003 à 2007, comparativement à ceux qui répondaient aux critères d'admissibilité à recevoir le palivizumab avant le début du programme de prophylaxie, de 1998 à 2003 [Harris *et al.*, 2011] (voir tableau 6).

2.2.5.2 Durée du séjour à l'hôpital dû au VRS

Dans l'étude de Feldes et ses collaborateurs [2003], une diminution statistiquement significative de 56 % ($p = 0,003$) du nombre de jours total d'hospitalisation due au VRS par 100 enfants a été observée chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques significatives qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo (voir tableau 6).

2.2.5.3 Séjours aux soins intensifs dû au VRS

Dans l'étude de Feldes et ses collaborateurs [2003], une diminution non statistiquement significative de 46 % ($p=0,094$) d'être hospitalisée dans une unité de soins intensifs en raison d'une infection par le VRS a été observée chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques significatives qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo. Dans l'étude de Harris et ses collaborateurs [2011], une diminution du nombre d'hospitalisations dans une unité de soins intensifs dues au VRS de 86 % a été observée chez les enfants qui ont reçu du palivizumab, de

2003 à 2007, comparativement aux enfants qui répondaient aux critères d'admissibilité au programme de palivizumab, mais qui n'ont pas reçu de prophylaxie, de 1998 à 2003. Aucune analyse statistique de ces résultats n'a été réalisée (voir tableau 6).

2.2.5.4 Durée du séjour aux soins intensifs dû au VRS

Dans l'étude de Feltes et ses collaborateurs [2003], une diminution non statistiquement significative de 78 % du nombre de jours total d'hospitalisation dans une unité de soins intensifs due au VRS a été observée chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques significatives qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo ($p = 0,80$). Dans l'étude de Harris et ses collaborateurs [2011], une diminution de 83 % du nombre moyen de jours d'hospitalisation dans une unité de soins intensifs due au VRS a été observée chez les enfants qui ont reçu le palivizumab, de 2003 à 2007, comparativement aux enfants qui répondaient aux critères d'admissibilité au programme de palivizumab, mais qui n'ont pas reçu de prophylaxie, de 1998 à 2003. Aucune analyse statistique n'a été réalisée sur ces résultats (voir tableau 6).

2.2.5.5 Mortalité

Une diminution non statistiquement significative de mortalité, toutes causes confondues, a été observée chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques significatives qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo dans l'étude de Feltes et ses collaborateurs [2003]. Dans l'étude de Harris et ses collaborateurs [2011], aucun cas de mortalité, toutes causes confondues, n'a été rapporté chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, tandis qu'un décès est survenu dans le groupe des enfants qui ne l'ont pas reçu (voir tableau 6).

2.2.5.6 Recours à la ventilation mécanique en raison du VRS

Une diminution non statistiquement significative de 41 % de recourir à la ventilation mécanique en raison du VRS a été observée chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques significatives qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo [Feltes *et al.*, 2003] (voir tableau 6).

2.2.5.7 Durée du recours à l'oxygénothérapie en raison du VRS

Dans l'étude de Feltes et ses collaborateurs [2003], une diminution statistiquement significative de 73 % ($p = 0,014$) du nombre moyen de jours où le recours à l'oxygénothérapie a été nécessaire en raison du VRS a été observée chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques significatives qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo (voir tableau 6).

Tableau 6 Efficacité du palivizumab en prophylaxie chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques significatives, comparativement à l'administration d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie

AUTEURS, ANNÉE	DEVIS	PALIVIZUMAB	COMPARATEURS		RISQUE RELATIF (RR) DIMINUTION RELATIVE (DR) (IC À 95 %) VALEUR DE P	QUALITÉ DE L'ÉTUDE
			PLACÉBO	AUCUNE PROPHYLAXIE		
Hospitalisation due au VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants						
Feltes <i>et al.</i>, 2003	ECRA	34/639 (5,3 %)	63/648 (9,7 %)	s. o.	DR = 45 %, p=0,003	Bonne
	Cardiopathies non cyanogènes	s. o./300 (5,0 %)	s. o./305 (11,8 %)	s. o.	DR = 58 %, p = 0,003	
	Cardiopathies cyanogènes	s. o./339 (5,6 %)	s. o./343 (7,9 %)	s. o.	DR = 29 %, p = 0,285	
Harris <i>et al.</i>, 2011	Cohorte prospective	5/292 (1,7 %)	s. o.	12/412 (2,9 %)	RR = 0,58 (0,21 à 1,65)	Faible
Durée du séjour à l'hôpital dû au VRS (nombre de jours total/100 enfants)						
Feltes <i>et al.</i>, 2003	ECRA	57,4	129	s. o.	DR = 56 %, p = 0,003	Bonne
Séjours dans une unité de soins intensifs dû au VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants						
Feltes <i>et al.</i>, 2003	ECRA	13/639 (2,0 %)	24/648 (3,7 %)	s. o.	DR = 46 % P=0,094	Bonne
Harris <i>et al.</i>, 2011	Cohorte prospective (comparée à une cohorte historique)	1/292 (0,3 %)	s. o.	7/412 (1,7 %)	DR = 86 %, p = (n. r.)	Faible
Durée du séjour aux soins intensifs dû au VRS (nombre de jours total/100 enfants)						
Feltes <i>et al.</i>, 2003	ECRA	15,9	71,2	s. o.	DR = 78 %, p = 0,80	Bonne
Harris <i>et al.</i>, 2011	Cohorte prospective (comparée à une cohorte historique)	11,6 (s. o.)	s. o.	69,7 (s. o.)	DR = 83 %, p = (n. r.)	Faible

Mortalité toutes causes confondues (nombre) sur le nombre de participants						
Feltes <i>et al.</i>, 2003	ECRA	21/639 (3,3 %)	27/648 (4,2 %)	s. o.	RR = 0,79 (0,45 à 1,38)	Bonne
Harris <i>et al.</i>, 2011	Cohorte prospective (comparée à une cohorte historique)	0/292	s. o.	1/412 (0,24 %)	Non estimable	
Recours à la ventilation mécanique en raison du VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants						
Feltes <i>et al.</i>, 2003	ECRA	8/639 (1,3 %)	14/648 (2,2 %)	s. o.	DR = 41 %, p=0,282	Bonne
Durée du recours à l'oxygénothérapie en raison du VRS (nombre de jours total/100 enfants)						
Feltes <i>et al.</i>, 2003	ECRA	27,9	101,5	s. o.	DR = 73 %, p = 0,014	Bonne

ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; IC : intervalle de confiance; n. r. : non rapporté; s. o. : sans objet; VRS : virus respiratoire syncytial

2.2.6 Enfants résidant dans des collectivités éloignées

Concernant l'évaluation de l'efficacité du palivizumab chez les enfants résidant dans des collectivités éloignées, deux études observationnelles [Banerji *et al.*, 2014; Singleton *et al.*, 2003] ont été recensées. Les caractéristiques de ces études sont fournies dans l'annexe C du présent document.

2.2.6.1 Hospitalisation due au VRS

Banerji et ses collaborateurs [2014] ont réalisé une étude au Nunavut, auprès d'enfants qui étaient admissibles à recevoir le palivizumab, soit les enfants âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS de 2009 et 2010, nés à 36 semaines ou moins de gestation, et les enfants atteints d'une cardiopathie importante. Une diminution statistiquement significative du nombre d'hospitalisations dues au VRS a été observée chez les enfants qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui n'ont pas reçu le traitement (RC = 0,04; IC à 95 % : 0,0008 à 0,26; $p = 0,0005$) (voir le tableau 7).

Singleton et ses collaborateurs [2003] ont rapporté une diminution de 62 % du risque d'hospitalisation due au VRS chez des Autochtones de l'Alaska nés à 36 semaines ou moins de gestation qui ont reçu le palivizumab lors du programme d'immunoprophylaxie, de 1998 à 2001, comparativement à ceux qui répondaient aux critères d'admissibilité à recevoir le palivizumab avant le début du programme de prophylaxie, de 1993 à 1996 (RR = 0,34; IC à 95 % : 0,17 à 0,68; $p < 0,01$). En revanche, une diminution non statistiquement significative de 4 % du risque d'hospitalisation due au VRS a été observée chez les enfants non prématurés qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui n'ont reçu aucune prophylaxie (RR = 0,96; IC à 95 % : 0,82 à 1,13) (voir le tableau 7).

Tableau 7 Efficacité du palivizumab chez les enfants prématurés résidant dans des communautés éloignées, comparativement à l'absence de prophylaxie

AUTEURS, ANNÉE	DEVIS	PALIVIZUMAB	AUCUNE PROPHYLAXIE	RAPPORT DE COTES (RC) RISQUE RELATIF (RR) (IC À 95 %) VALEUR DE P	QUALITÉ DE L'ÉTUDE
Hospitalisation due au VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants					
Banerji <i>et al.</i>, 2014	Cohorte prospective	2/91 (2,2 %)	5/10 (50 %)	RC = 0,04 (0,008 à 0,26) $p = 0,0005$	Faible
Singleton <i>et al.</i>, 2003	Cohorte prospective (≤ 36 semaines)	150/1 000 (15 %)	439/1 000 (43,9 %)	RR = 0,34 (0,17 à 0,68) $p < 0,001$	Faible
	(> 36 semaines)	142/1 000 (14,2 %)	148/1 000 (14,8 %)	RR = 0,96 (0,82 à 1,13)	

IC : intervalle de confiance; VRS : virus respiratoire syncytial

2.2.7 Enfants atteints du syndrome de Down

Une seule étude observationnelle évaluant l'efficacité du palivizumab chez les enfants atteints du syndrome de Down a été recensée [Yi *et al.*, 2014]. Dans l'étude de Yi et ses collaborateurs [Yi *et al.*, 2014], les enfants atteints du syndrome de Down qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie étaient des enfants inscrits dans un registre canadien sur le palivizumab (CARESS) et les enfants qui ne l'ont pas reçu étaient des enfants inscrits dans le registre des naissances de Pays-Bas.

2.2.7.1 Hospitalisation due au VRS

Dans l'étude de cohorte prospective réalisée par Yi et ses collaborateurs [2014], une diminution statistiquement significative du nombre d'hospitalisations dues au VRS a été observée chez les enfants atteints du syndrome de Down qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui n'ont pas reçu le palivizumab (ratio de taux d'incidence (RTI) = 0,28; IC à 95 % : 0,12 à 0,66). Des analyses de sous-populations ont également été réalisées chez les enfants qui ne présentaient aucun facteur de risque et ceux qui présentaient au moins un facteur de risque. Ces facteurs de risque sont les suivants : cardiopathie congénitale grave sur le plan hémodynamique, cardiopathie bénigne et âge gestationnel égal ou inférieur à 35 semaines. Une diminution statistiquement non significative du nombre d'hospitalisations a été observée chez les enfants atteints du syndrome de Down, qui ne présentaient aucun facteur de risque et qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux n'ont reçu le palivizumab (RTI = 0,15; IC à 95 % : 0,02 à 1,43). Toutefois, chez ceux qui présentaient au moins un facteur de risque, la diminution du nombre d'hospitalisations dues au VRS était statistiquement significative (RTI = 0,29; IC à 95 % : 0,09 à 0,98) (voir le tableau 8).

2.2.7.2 Durée du séjour à l'hôpital dû au VRS

Dans l'étude de Yi et ses collaborateurs [2014], le nombre moyen de jours d'hospitalisation due au VRS était significativement moins élevé chez les enfants atteints du syndrome de Down qui ont reçu le palivizumab (6,4 jours), comparativement à ceux qui n'ont reçu aucune prophylaxie, soit 12,4 jours ($p = 0,48$) (voir le tableau 8).

2.2.7.3 Séjour dans une unité de soins intensifs dû au VRS

Dans l'étude de Yi et ses collaborateurs [2014], aucun séjour aux soins intensifs n'a été rapporté dans le groupe d'enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, tandis que 4 enfants (0,02 %) du groupe témoin y ont été admis (voir le tableau 8).

2.2.7.4 Durée du séjour aux soins intensifs dû au VRS

Dans l'étude de Yi et ses collaborateurs [2014], aucun séjour dans une unité de soins intensifs n'a été rapporté dans le groupe d'enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, tandis que 10,3 journées ont été rapportées concernant ce type de séjour dans le groupe des enfants qui n'ont pas reçu de prophylaxie (voir le tableau 8).

2.2.7.5 Recours à la ventilation mécanique en raison du VRS

Dans l'étude de Yi et ses collaborateurs [2014], on ne rapporte aucun cas où le recours à la ventilation mécanique a été nécessaire en raison du VRS chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à 4 cas (0,02 %) chez les enfants qui n'ont reçu

aucune prophylaxie (voir le tableau 8).

2.2.7.6 Durée du recours à la ventilation mécanique en raison du VRS

Dans l'étude de Yi et ses collaborateurs [2014], on ne rapporte aucun cas où le recours à la ventilation mécanique en raison du VRS a été nécessaire chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à 10,3 journées où le recours à la ventilation mécanique a été nécessaire chez les enfants qui n'ont pas reçu de prophylaxie (voir le tableau 8).

2.2.7.7 Recours à l'oxygénothérapie en raison du VRS

Dans l'étude de Yi et ses collaborateurs [2014], le recours à l'oxygénothérapie était significativement moins élevé chez les enfants atteints du syndrome de Down qui ont reçu le palivizumab, soit 0,004 % de ces enfants, comparativement à ceux qui n'ont reçu aucune prophylaxie, soit 0,08 % de ces enfants ($p < 0,001$) (voir le tableau 8).

2.2.7.8 Durée du recours à l'oxygénothérapie en raison du VRS

Dans l'étude de Yi et ses collaborateurs [2014], le nombre de jours où le recours à l'oxygénothérapie a été nécessaire était significativement moins élevé chez les enfants atteints du syndrome de Down qui ont reçu le palivizumab, soit 4 jours, comparativement à ceux qui n'ont reçu aucune prophylaxie, soit 13,7 jours ($p = 0,046$) (voir le tableau 8).

Tableau 8 Efficacité du palivizumab chez les enfants atteints du syndrome de Down, comparativement à l'absence de prophylaxie

AUTEURS, ANNÉE	DEVIS	PALIVIZUMAB	AUCUNE PROPHYLAXIE	RATIO DE TAUX D'INCIDENCE (IC À 95 %) VALEUR DE P	QUALITÉ DE L'ÉTUDE
Hospitalisation due au VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants					
Yi <i>et al.</i> , 2014	Cohorte prospective	8/532 (1,5 %) (tous les participants)	23/233 (9,9 %) (tous les participants)	0,28 (0,12 à 0,66)* p = 0,45	Faible
		s. o./196 (aucun facteur de risque)**	s. o./67 (aucun facteur de risque)**	0,15 (0,02 à 1,43)	
		s. o./228 (facteur de risque courant)**	s. o./94 (facteur de risque courant)**	0,29 (0,09 à 0,98)	
Durée du séjour à l'hôpital dû au VRS (nombre moyen de jours)					
Yi <i>et al.</i> , 2014	Cohorte prospective	6,4 (écart-type ± 4,5)	12,4 (écart-type ± 16,2)	p = 0,48	Faible
Séjour dans une unité de soins intensifs dû au VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants					
Yi <i>et al.</i> , 2014	Cohorte prospective	0 (0 %)	4/233 (0,02 %)	s. o.	Faible
Durée du séjour aux soins intensifs dû au VRS (nombre moyen de jours)					
Yi <i>et al.</i> , 2014	Cohorte prospective	0	10,3 (écart-type ± 8,9)	s. o.	Faible
Recours à la ventilation mécanique en raison d'une infection par le VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants					
Yi <i>et al.</i> , 2014	Cohorte prospective	0 (0 %)	4/233 (0,02 %)	s. o.	Faible
Durée du recours à la ventilation mécanique en raison d'une infection par le VRS (nombre total de jours)					
Yi <i>et al.</i> , 2014	Cohorte prospective	0	10,3 (écart-type ± 8,9)	0	Faible
Recours à l'oxygénothérapie en raison d'une infection par le VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants					
Yi <i>et al.</i> , 2014	Cohorte prospective	2/532 (0,004 %)	19/233 (0,08 %)	p < 0,001	Faible
Durée du recours à l'oxygénothérapie en raison d'une infection par le VRS (nombre moyen de jours)					
Yi <i>et al.</i> , 2014	Cohorte prospective	4 (écart-type ± 0)	13,7 (écart-type ± 0)	p = 0,046	Faible

ECRA : essai clinique à répartition aléatoire; IC : intervalle de confiance; s. o. : sans objet; VRS : virus respiratoire syncytial

*Modèle ajusté en fonction des facteurs de risque suivants : cardiopathie congénitale grave sur le plan hémodynamique, cardiopathie bénigne, âge gestationnel et poids à la naissance

** Aucune cardiopathie congénitale grave sur le plan hémodynamique, cardiopathie bénigne, âge gestationnel inférieur ou égal à 35 semaines

3 DISCUSSION

Dans la présente revue systématique de la littérature, l'efficacité du palivizumab en prophylaxie pour réduire le risque de complications chez les enfants, comparativement à l'utilisation d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie, a été évaluée selon 10 paramètres de résultats. Au total, 7 revues systématiques de la littérature, 5 ECRA et 14 études observationnelles ont été recensés. Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble des données issues de ces études sont présentés ci-dessous, en fonction des populations étudiées.

3.1 Principaux constats résultant de l'examen critique de la littérature

Population mixte

Au total, trois revues systématiques comportant une méta-analyse [Andabaka *et al.*, 2013; Checchia *et al.*, 2011; Morris *et al.*, 2009] sur l'efficacité du palivizumab, comparativement à l'administration d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie, ont combiné dans leurs analyses des études portant sur différentes populations (enfants prématurés, enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire, d'une MPC ou d'une cardiopathie congénitale). Dans les méta-analyses réalisées par Andabaka et ses collaborateurs [2013] et par Morris et ses collaborateurs [2009], les trois mêmes ECRA ont été inclus, ce qui a donné lieu à des conclusions identiques. Plus précisément, une diminution statistiquement significative du risque relatif d'environ 50 % des hospitalisations dues au VRS chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo, a été rapportée. Andabaka et ses collaborateurs [2013], dont l'étude est de bonne qualité méthodologique, ont évalué que la qualité des preuves scientifiques était élevée, ce qui signifie que de nouvelles recherches sont très peu susceptibles de modifier les conclusions sur l'effet de ce type de prophylaxie.

La méta-analyse réalisée par Checchia et ses collaborateurs [2011] comportait, en plus des trois ECRA recensés dans les méta-analyses précédentes, des études observationnelles. Les résultats de cette dernière concordent également avec ceux des deux autres méta-analyses [Andabaka *et al.*, 2013; Morris *et al.*, 2009], mais ils indiquent une diminution du risque relatif d'hospitalisation due au VRS plus importante, soit de l'ordre de 65 %. Au point de vue méthodologique, la qualité de l'étude réalisée par Checchia et ses collaborateurs [2011] est moyenne.

Les résultats d'un ECRA [IMPact-RSV, 1998] et de deux études observationnelles recensés, qui combinaient également plusieurs populations, indiquent une diminution du risque relatif d'hospitalisation due au VRS de 60 % à 76 %. La qualité de ces études varie de « très faible » à « bonne ».

Les données scientifiques disponibles sur les autres paramètres de résultats évalués sont moins nombreuses. Globalement, dans les études combinant diverses populations, une diminution statistiquement significative de la durée d'hospitalisation, du risque d'être admis dans une unité de soins intensifs et de la durée d'hospitalisation dans ce type d'unité a été observée chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo.

Prématurés qui ne sont pas atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né

Les résultats de la méta-analyse de Checchia et ses collaborateurs [2011], dont la qualité méthodologique est moyenne, indiquent une diminution statistiquement significative de 72 % à 74 % du nombre d'hospitalisations dues au VRS chez les enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation ainsi que chez les enfants nés à un âge gestationnel de 32 à 35 semaines qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo ou qui n'ont reçu aucune prophylaxie. Le taux d'hospitalisation était respectivement de 3,7 % et 10,6 % chez les enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo ou qui n'ont reçu aucune prophylaxie. Chez les enfants nés à un âge gestationnel de 32 à 35 semaines, ce taux était respectivement de 2,2 % et 7,6 %. Toutefois, cette méta-analyse, publiée en 2011, n'inclut pas deux récents ECRA [Tavsu *et al.*, 2014; Blanken *et al.*, 2013] ni une récente étude de cohorte rétrospective [Winterstein *et al.*, 2013a].

Les deux récents ECRA [Tavsu *et al.*, 2014; Blanken *et al.*, 2013], dont la qualité méthodologique est moyenne, rapportent des diminutions statistiquement significatives du risque d'hospitalisation due au VRS de 74 % et de 82 % chez les enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation et ceux nés à un âge gestationnel de 33 à 35 semaines, respectivement.

- Chez les enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation, le taux d'hospitalisation était de 0 % chez ceux qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie et de 24 % chez ceux qui n'ont reçu aucune prophylaxie [Tavsu *et al.*, 2014].
- Chez les enfants nés à un âge gestationnel de 32 à 35 semaines, le taux d'hospitalisation était de 0,9 % chez ceux qui ont reçu le palivizumab et de 5,1 % chez ceux qui n'ont reçu aucune prophylaxie [Blanken *et al.*, 2013].

Dans l'ECRA du IMPact-RSV Study Group [1998], des réductions statistiquement significatives du risque d'hospitalisation due au VRS de 53 %, 72 % et 78 % ont été rapportées chez les enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation, chez les enfants nés à un âge gestationnel de 33 à 35 semaines et chez ceux nés à 35 semaines ou moins de gestation, respectivement.

Les résultats des quatre études observationnelles recensées [Winterstein *et al.*, 2013a; Grimaldi *et al.*, 2007; Mitchell *et al.*, 2006; Wegner *et al.*, 2004] indiquent une diminution des hospitalisations dues au VRS chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui n'ont pas reçu, mais cette diminution était statistiquement significative dans certaines études uniquement. Dans deux études, une réduction statistiquement significative du risque relatif d'hospitalisation due au VRS d'environ 50 % a été observée chez les enfants qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui n'ont reçu aucune prophylaxie [Winterstein *et al.*, 2013a; Mitchell *et al.*, 2006]. Par contre, dans ces mêmes deux études, des réductions non statistiquement significatives du risque relatif d'hospitalisation due au VRS de 20 % à 75 % ont été rapportées dans des régions différentes. Les différences entre les mêmes études concernant l'ampleur de l'effet observé du palivizumab pourraient être expliquées par des variations importantes de l'épidémie du VRS entre les régions d'un même pays [Winterstein *et al.*, 2013a]. Dans les deux autres études observationnelles [Grimaldi *et al.*, 2007; Wegner *et al.*, 2004], une diminution des hospitalisations dues au VRS a été observée chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui n'ont pas reçu le traitement. Toutefois, la diminution du nombre d'hospitalisations était statistiquement significative dans seulement une étude. Les résultats des quatre études observationnelles recensées [Winterstein *et al.*, 2013a; Grimaldi *et al.*, 2007; Mitchell *et al.*, 2006; Wegner *et al.*,

2004] sont difficilement comparables, notamment à cause des définitions de la prématurité et des analyses statistiques, lesquelles diffèrent d'une étude à une autre. La qualité méthodologique de ces quatre études observationnelles varie de « bonne » à « faible ».

Bien que les résultats des études observationnelles ne concordent pas le fait d'avoir une méta-analyse comportant des ECRA et des études observationnelles permet de lever, en partie, le doute concernant les résultats discordants des différentes études primaires. De plus, les résultats des deux récents ECRA concordent avec ceux de la méta-analyse.

Des données scientifiques étaient également disponibles sur deux autres paramètres de résultats évalués dans la présente revue systématique, soit la mortalité, toutes causes confondues, et la respiration sifflante dans la première année de vie. En ce qui concerne la mortalité, toutes causes confondues, une revue systématique comportant des ECRA et des études observationnelles rapporte une diminution de la mortalité, toutes causes confondues, chez les enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation et ceux nés à un âge gestationnel de 32 à 35 semaines qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo ou qui n'ont reçu aucune prophylaxie. Toutefois, la différence était statistiquement significative uniquement chez les enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation. La qualité méthodologique de cette revue de la littérature est moyenne.

Une diminution statistiquement significative du risque d'avoir une respiration sifflante dans la première année de vie a également été observée chez les enfants nés à un âge gestationnel de 33 à 35 semaines et les enfants nés à 35 semaines ou moins de gestation qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo ou qui n'ont reçu aucune prophylaxie, selon ce que rapportent un ECRA et deux études observationnelles. L'effet réel à moyen ou long terme est inconnu. La qualité méthodologique de ces trois études varie de « bonne » à « faible ».

Prématurés atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né ou de dysplasie bronchopulmonaire

Chez les enfants prématurés atteints d'une MPC ou de dysplasie bronchopulmonaire, l'efficacité du palivizumab, comparativement à l'utilisation d'un placebo, pour prévenir les hospitalisations dues au VRS a été évaluée dans un ECRA [IMpact-RSV, 1998] et dans deux études observationnelles [Grimaldi *et al.*, 2004; Pedraz *et al.*, 2003].

L'ECRA [IMpact-RSV, 1998] duquel sont issues les données probantes sur l'efficacité du palivizumab en prophylaxie est d'une bonne qualité méthodologique. Une diminution statistiquement significative d'environ 40 % du nombre d'hospitalisations dues au VRS a été observée chez les enfants âgés de 24 mois ou moins atteints d'une dysplasie bronchopulmonaire qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo. Précisons que dans cette étude, la plupart des enfants étaient des prématurés, bien que leur nombre exact n'ait pas été précisé. De plus, aucune définition spécifique de la dysplasie bronchopulmonaire n'a été fournie; celle qui était utilisée à la fin des années 1990 est probablement différente de celle utilisée actuellement.

Dans les deux études observationnelles, une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation due au VRS a été observée chez les enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation, atteints d'une MPC et qui étaient âgés de 6 mois ou moins au début de la saison du VRS et qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui ne l'ont pas reçu. Au point de vue méthodologique, ces études sont de faible et très faible qualité.

Enfants atteints de fibrose kystique

Une revue systématique de la littérature [Robinson *et al.*, 2014], un ECRA [Cohen *et al.*, 2005] et deux études observationnelles [Winterstein *et al.*, 2013b; Giebels *et al.*, 2008] évaluant l'efficacité du palivizumab en prophylaxie, comparativement à l'utilisation d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie, chez les enfants atteints de fibrose kystique ont été recensés.

Dans la revue systématique [Robinson *et al.*, 2014], un seul ECRA a été sélectionné, soit celui de Cohen et ses collaborateurs [Cohen *et al.*, 2005]. Précisons que cet essai n'a pas été publié sous la forme d'un article complet dans une revue évaluée par des pairs. Aucune des études recensées n'a rapporté une diminution statistiquement significative du nombre d'hospitalisations dues au VRS chez les enfants atteints de fibrose kystique qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo ou qui n'ont pas reçu le palivizumab. Étant donné que deux études primaires portaient sur de faibles effectifs [Giebels *et al.*, 2008; Cohen *et al.*, 2005], il est possible que la petite taille de l'échantillon n'ait pas permis d'établir une différence statistiquement significative entre les deux groupes. De nouvelles recherches pourraient donc avoir des répercussions sur l'évaluation de l'effet préventif du palivizumab chez les enfants atteints de fibrose kystique et la modifier. La qualité méthodologique de ces études varie de « faible » à « moyenne ». L'évaluation de la qualité méthodologique de l'ECRA de Cohen et ses collaborateurs [2005] n'a pas été évaluée, parce que l'article complet n'était pas disponible. Les données actuelles sont insuffisantes pour conclure de cet effet.

Enfants atteints de cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques significatives

Au total, une revue systématique comportant une méta-analyse [Checchia *et al.*, 2011], un ECRA [Feldes *et al.*, 2003] et une étude de cohorte rétrospective [Harris *et al.*, 2011] ont porté sur l'efficacité du palivizumab, comparativement à l'utilisation d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie, chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale ayant des conséquences hémodynamiques significatives. La méta-analyse comportait un seul ECRA, soit celui de Feltes et ses collaborateurs [2003]. Les résultats de cet ECRA et de l'étude de cohorte prospective indiquent une diminution d'hospitalisation due au VRS de 42 % à 45 % chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo. Une différence statistiquement significative a été rapportée uniquement dans l'ECRA.

De plus, des analyses de sous-groupes ont révélé un taux d'hospitalisation due au VRS inférieur de 58 % chez les enfants atteints d'une cardiopathie non cyanogène qui ont reçu le palivizumab, soit de 5,0 %, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo, soit de 11,8 % ($p = 0,03$). Chez les enfants atteints d'une cardiopathie cyanogène, un taux d'hospitalisation due au VRS inférieur de 29 % a été observé dans le groupe de patients qui ont reçu le palivizumab, soit de 5,6 %, comparativement au groupe de patients qui ont reçu un placebo, soit de 7,9 % ($p = 0,285$) [Feldes *et al.*, 2003].

Globalement, en ce qui concerne les autres paramètres de résultats, une diminution statistiquement significative de la durée d'hospitalisation [Feldes *et al.*, 2003] et la durée où le recours à l'oxygénothérapie a été nécessaire [Feldes *et al.*, 2003] a été observée chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ont reçu un placebo. Concernant la qualité méthodologique des études répertoriées, celle de l'ECRA est bonne, mais celle de l'étude de cohorte est faible.

Enfants résidant dans des collectivités éloignées

Deux études observationnelles [Banerji *et al.*, 2014; Singleton *et al.*, 2003], de faible qualité méthodologique, qui ont évalué l'efficacité du palivizumab chez les enfants résidant dans des collectivités éloignées ont été recensées. Dans ces deux études, une diminution du risque d'hospitalisation due au VRS a été observée chez les enfants qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui n'ont pas reçu le traitement.

Enfants atteints du syndrome de Down

Une seule étude observationnelle évaluant l'efficacité du palivizumab chez les enfants atteints du syndrome de Down a été recensée [Yi *et al.*, 2014]. Une diminution statistiquement significative du nombre d'hospitalisations dues au VRS a été observée chez les enfants atteints du syndrome de Down qui ont reçu le palivizumab, comparativement à ceux qui n'ont pas reçu le traitement. Lorsque la population étudiée a été stratifiée selon la présence ou non de facteurs de risque de contracter le VRS, une diminution statistiquement significative du nombre d'hospitalisations a été observée, mais uniquement chez les enfants qui présentaient au moins un facteur de risque. Toutefois, cette étude est de faible qualité méthodologique et comporte des faiblesses majeures. Les enfants atteints du syndrome de Down qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie étaient des enfants inscrits dans le registre canadien CARESSS alors que les enfants qui n'ont reçu le traitement étaient des enfants inscrits dans un registre des Pays-Bas. De plus, les périodes à l'étude, les caractéristiques de la population et les facteurs de risque susceptibles d'influer sur la gravité de l'infection par le VRS et sur le nombre d'hospitalisations variaient entre les deux groupes. En outre, les critères d'hospitalisation et les critères servant à établir les diagnostics d'infection virale pouvaient différer entre les deux cohortes. L'incertitude relative à la méthode de comparaison, au contexte clinique et à la population étudiée limite la généralisation de ces résultats. Il est donc difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité du palivizumab à partir de cette seule étude de faible qualité méthodologique.

3.2 Forces et limites de la revue systématique

La présente revue systématique repose sur une méthodologie rigoureuse, qui comprend une recherche de la littérature réalisée de façon systématique, une évaluation de la qualité méthodologique des publications retenues ainsi qu'une présentation et une synthèse des conclusions. Compte tenu de la stratégie de recherche exhaustive et de la recension de cinq revues systématiques de la littérature, il est peu probable que des études pertinentes aient échappé à cette recherche. Toutefois, les résultats de cette revue systématique de la littérature comportent des limites, qui viennent principalement des études retenues.

Tout d'abord, précisons qu'aucune étude portant sur l'efficacité du palivizumab en prophylaxie, comparativement à l'utilisation d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie, chez les enfants immunodéprimés, atteints d'une maladie métabolique, qui présentent un trouble neuromusculaire grave affectant la fonction respiratoire, qui présentent une anomalie des voies aériennes supérieures affectant la fonction respiratoire ou issus d'une naissance multiple en santé dont le jumeau est admissible au palivizumab n'a été repérée. Il est donc impossible de tirer des conclusions sur l'avantage que pourrait apporter le palivizumab en prophylaxie chez ces populations.

De plus, les résultats des trois méta-analyses recensées [Andabaka *et al.*, 2013; Checchia *et al.*, 2011; Morris *et al.*, 2009] regroupaient différentes populations à risque élevé de contracter une

infection par le VRS. En conséquence, l'évaluation de l'effet du palivizumab pourrait prêter à confusion, puisque certaines populations pourraient en tirer un avantage plus grand. Voilà pourquoi, afin d'obtenir une évaluation de l'effet du palivizumab chez les enfants prématurés et chez les enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire, d'une MPC ou d'une cardiopathie congénitale, les résultats de chaque étude primaire recensée répondant aux critères d'inclusion ont été analysés.

Les conclusions de la présente revue systématique de la littérature sont limitées par le fait que le palivizumab en prophylaxie, comparé à l'administration d'un placebo, a été évalué uniquement dans cinq ECRA. Les conclusions sont donc fondées majoritairement sur les résultats provenant d'études observationnelles. Tous les ECRA recensés sont de bonne ou de moyenne qualité méthodologique et ils ont tous été financés par des sociétés pharmaceutiques [Blanken *et al.*, 2013; Feltes *et al.*, 2003; IMpact-RSV, 1998], sauf un [Tavsu *et al.*, 2014].

Au total, 14 études observationnelles, susceptibles de présenter un risque élevé de biais, ont été incluses dans cette revue systématique. Ces études permettent d'estimer l'efficacité du palivizumab en situation réelle d'utilisation, où les médecins et les parents décident ensemble d'avoir ou non recours au palivizumab en prophylaxie pour traiter un enfant. Parce que les facteurs qui influencent l'usage ou non du palivizumab ne sont pas considérés dans les études observationnelles, ces dernières sont susceptibles de présenter un biais de sélection. De plus, dans ces études, l'adhésion au traitement pourrait être plus faible que dans les ECRA. Sachant qu'une utilisation sous-optimale du palivizumab en diminue l'efficacité [Frogel *et al.*, 2008], les effets du traitement en situation clinique réelle peuvent donc être inférieurs à ceux observés dans les ECRA.

Par ailleurs, il est difficile de comparer les études observationnelles entre elles, et ce, pour plusieurs raisons. La distribution annuelle de l'épidémie du VRS varie considérablement selon les régions, les années et les sous-types (A ou B) en circulation. Des différences concernant l'épidémie du VRS pourraient influencer les taux d'hospitalisation entre les études de différentes régions ainsi que dans une même étude réalisée à différentes périodes, ce qui favorise l'introduction d'un biais dont l'effet sur les résultats est impossible à mesurer. De plus, des différences relatives aux taux d'hospitalisation due au VRS, dans une même région, peuvent résulter d'un changement dans la prise en charge du VRS au fil des années. Des critères d'hospitalisation différents (par exemple le pourcentage de saturation plus faible justifiant l'oxygénothérapie chez un patient) et une augmentation de l'accent mis sur la prévention des infections virales et sur la manière de diminuer l'exposition pourraient avoir un effet sur la diminution des taux d'hospitalisation. Par exemple, les études évaluant l'efficacité d'un programme d'immunoprophylaxie dans lequel le palivizumab est administré, en comparant des cohortes prospectives d'enfants qui ont reçu le palivizumab à des cohortes historiques d'enfants qui répondaient aux critères d'admissibilité pour recevoir le palivizumab avant le début du programme d'immunoprophylaxie sont susceptibles de présenter ce type de biais.

De plus, les caractéristiques des populations étudiées dans les études observationnelles sont hétérogènes sous plusieurs aspects. Les populations étudiées varient en matière d'âge, de présence ou non de maladies sous-jacentes, de gravité de la MPC et, dans certaines études, des patients hospitalisés sont inclus tandis que dans d'autres études, les patients sont ambulatoires. Aussi, les définitions de la prématurité et de la MPC diffèrent entre les études. Une définition plus précise des problèmes de santé sous-jacents et de la MPC serait également nécessaire pour mieux analyser les résultats. Finalement, des différences considérables concernant la prestation de soins et les critères d'hospitalisation pourraient résulter du fait que les études ont été

réalisées dans différentes régions géographiques. Les résultats provenant des études observationnelles peuvent donc difficilement être généralisés et appliqués à d'autres populations et à d'autres contextes que ceux évalués dans ces études.

D'une part, il est important de préciser que les enfants inclus dans les ECRA ont subi un test pour détecter le VRS lorsqu'ils ont été hospitalisés pour des problèmes respiratoires, tandis que dans les études observationnelles, qui représentent la pratique courante, les tests qui servent à poser un diagnostic de VRS sont effectués à la discrétion du médecin traitant. Lorsqu'un faible nombre de tests sont réalisés, le fardeau associé à une infection du VRS peut être sous-estimé. Toutefois, la documentation des infections par le VRS était meilleure au cours des dernières années, grâce à l'utilisation des techniques moléculaires. Cela signifie que les diagnostics d'infection par le VRS sont maintenant meilleurs qu'auparavant. D'autre part, selon le test utilisé, le nombre de diagnostics de VRS confirmés peut varier. Par exemple, le test par la recherche d'antigènes pour détecter une protéine de VRS dans les sécrétions, qui est une technique rapide à faibles coûts, offre une spécificité de 90 % à 95 %. Toutefois, la sensibilité de ce test varie de 60 % à 70 %, ce qui peut produire de faux résultats négatifs. Une technique plus spécifique et sensible, telle que l'amplification en chaîne par polymérase après transcriptase inverse (RT-PCR), permettrait de détecter un plus grand nombre de patients atteints du VRS [Abels *et al.*, 2001]. Concernant les premiers ECRA sur le palivizumab, le diagnostic des infections par le VRS était moins fiable que maintenant, mais cela s'appliquait aux deux groupes comparés (palivizumab et placebo), ce qui ne devrait pas entraîner une modification du pourcentage d'efficacité. Cependant, les taux d'infection par le VRS dans les études des années 90 et du début des années 2000 sont probablement un peu sous-estimés, en raison des techniques de diagnostic d'infection virale de l'époque.

De plus, dans certaines études observationnelles, les auteurs n'ont pas tenu compte de nombreux facteurs de confusion potentiels, en raison de l'absence de données nécessaires pour réaliser des analyses multivariées. Par exemple, des différences dans la prévalence de certains facteurs de risque, dont le tabagisme, peuvent mener à une estimation biaisée de l'efficacité du palivizumab sur les paramètres de résultats étudiés. Précisons également que plusieurs études ont été effectuées à partir d'échantillons de petite taille et que, par conséquent, la mesure de l'effet risque d'être imprécise ou il pourrait s'être avéré impossible d'établir une différence statistiquement significative entre les groupes.

CONCLUSION

Les données actuellement disponibles indiquent que le palivizumab est efficace pour réduire le risque d'hospitalisation due au VRS chez les enfants prématurés, atteints ou non d'une MPC, chez les enfants non prématurés atteints d'une MPC, chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale non cyanogène, chez les enfants résidant dans des communautés éloignées et chez les enfants atteints du syndrome de Down qui présentent des facteurs de risque. Peu de données scientifiques sont disponibles sur les autres paramètres de résultats évalués et ces résultats sont parfois discordants. Aucune donnée recensée ne soutient l'efficacité du palivizumab chez les enfants atteints de fibrose kystique. L'efficacité du palivizumab dans certaines populations, dont les prématurés atteints d'une MPC, les enfants résidant dans des communautés éloignées, les enfants atteints du syndrome de Down et ceux atteints de fibrose kystique est très peu documentée et les données disponibles proviennent d'études qui comportent des limites méthodologiques ainsi que des incertitudes. De plus, aucune étude sur l'efficacité du palivizumab en prophylaxie, comparativement à l'utilisation d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie, chez les enfants immunodéprimés, atteints d'une maladie métabolique, qui présentent un trouble neuromusculaire grave affectant la fonction respiratoire, qui présentent une anomalie des voies aériennes supérieures affectant la fonction respiratoire, issus d'une naissance multiple en santé dont le jumeau est admissible au palivizumab n'a été recensée.

ANNEXE A

Stratégie de recherche d'information

MEDLINE (PubMed)

Date de la recherche : 22 décembre 2015

Limites : aucune

N° 1	antibodies, monoclonal, humanized[mh] OR antiviral agents[mh] OR immunoglobulins[mh] OR palivizumab[nm] OR antibody protein[tiab] OR anti viral agent*[tiab] OR anti viral drug*[tiab] OR antiviral agent*[tiab] OR antiviral drug*[tiab] OR antiviral substance[tiab] OR antivirals[tiab] OR antiviral agent*[tiab] OR antiviral drug*[tiab] OR anti-RSV[tiab] OR clonal antibody[tiab] OR endobulin[tiab] OR flebogamma[tiab] OR flebogammadif[tiab] OR gamastan[tiab] OR gamimmune n[tiab] OR gamimmune[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR gamma-globulin*[tiab] OR gammaglobulin*[tiab] OR gammar[tiab] OR gamulin[tiab] OR globuman[tiab] OR humanized antibody[tiab] OR humanized monoclonal antibody[tiab] OR hybridoma antibody[tiab] OR ig[tiab] OR igam[tiab] OR igc[tiab] OR immune gamma globulin[tiab] OR immune globin[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immune serum globulin*[tiab] OR immuno gamma globulin*[tiab] OR immuno globulin*[tiab] OR immunogammaglobulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunoprotein*[tiab] OR intragam[tiab] OR intraglobin f[tiab] OR isiven[tiab] OR iveegam[tiab] OR ivega[tiab] OR mAbs[tiab] OR MEDI 493[tiab] OR monoclonal antibodies[tiab] OR monoclonal antibody[tiab] OR palivizumab[tiab] OR panglobulin*[tiab] OR passive immunization[tiab] OR sandoglobin*[tiab] OR sandoglobulin*[tiab] OR synagis[tiab] OR tegelin*[tiab] OR veinoglobulin*[tiab] OR venoglobulin*[tiab] OR viral inhibitor[tiab] OR virostatic agent*[tiab] OR virucidal agent*[tiab] OR virucide agent*[tiab] OR virustatic agent*[tiab] OR vivaglobin[tiab]	1003024
N° 2	respiratory syncytial virus infections/pc OR ((respiratory syncytial virus infection*[tiab] OR RSV[tiab]) AND (control[tiab] OR health protection[tiab] OR immunoprophylaxis[tiab] OR prevention[tiab] OR preventive measures[tiab] OR preventive medication[tiab] OR preventive therapy[tiab] OR preventive treatment[tiab] OR prophylactic institution[tiab] OR prophylactic management[tiab] OR prophylactic medication[tiab] OR prophylactic therapy[tiab] OR prophylactic treatment[tiab] OR prophylaxis[tiab]))	2844
N° 3	N° 1 ET n° 2	1290
N° 4	N° 1 ET n° 2 Filtres : English	1192
N° 5	N° 1 ET n° 2 Filtres : English; French	1209
N° 6	infant[mh] OR infant* OR infancy OR newborn* OR baby* OR babies OR neonat* OR preterm* OR prematur* OR postmatur* OR child[mh] OR child OR children OR schoolchild* OR school age* OR preschool* OR kid OR kids OR toddler* OR adolescent[mh] OR adoles* OR teen* OR boy OR boys OR girl* OR minors[mh] OR minors* OR puberty[mh] OR pubert* OR pubescen* OR prepubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR schools[mh] OR Nursery school* OR kindergar* OR primary school* OR secondary school* OR elementary school* OR high school* OR highschool*	3874825
N° 7	N° 5 ET n° 6	937
N° 8	(guidelines as topic[mh] OR practice guidelines as topic[mh] OR guideline[pt] OR health planning guidelines[mh] OR practice guideline[pt] OR consensus[mh] OR consensus development conference, NIH[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conferences, NIH as topic[mh] OR consensus development conferences as topic[mh] OR critical pathways[mh] OR clinical conference[pt] OR algorithms[mh] OR review literature as topic[mh] OR meta-analysis as topic[mh] OR meta-analysis[mh] OR meta-analysis[pt] OR technology assessment,biomedical[mh] OR guideline*[tiab] OR guide line*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR guidance[tiab] OR practical guide*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR evidence base*[tiab] OR consensus[tiab] OR algorithm*[tiab] OR clinical pathway*[tiab] OR critical pathway*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR committee opinion*[tiab] OR policy	1695950

	statement*[tiab] OR position statement*[tiab] OR standard[tiab] OR standards[tiab] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab] OR search*[tiab] OR research*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR met analy*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology overview*[tiab] OR technology appraisal*[tiab] OR (review[pt] AND medline[tiab] AND (cochrane[tiab] OR embase[tiab] OR cinhal[tiab] OR psycinfo[tiab])) NOT (case reports[pt] OR comment[pt] OR editorial[pt] OR letter[pt])	
N° 9	N° 7 ET n° 8	205
N° 10	N° 5 ET n° 6 Filtrés : Systematic Reviews; Randomized Controlled Trial; Practice Guideline; Observational Study; Meta-Analysis; Guideline; Controlled Clinical Trial; Consensus Development Conference; Comparative Study; Clinical Trial	190
N° 11	N° 9 OU n° 10	325
	Après avoir supprimé les doublons	305

Embase (Ovid)

Date de la recherche : 22 décembre 2015

Limites : aucune

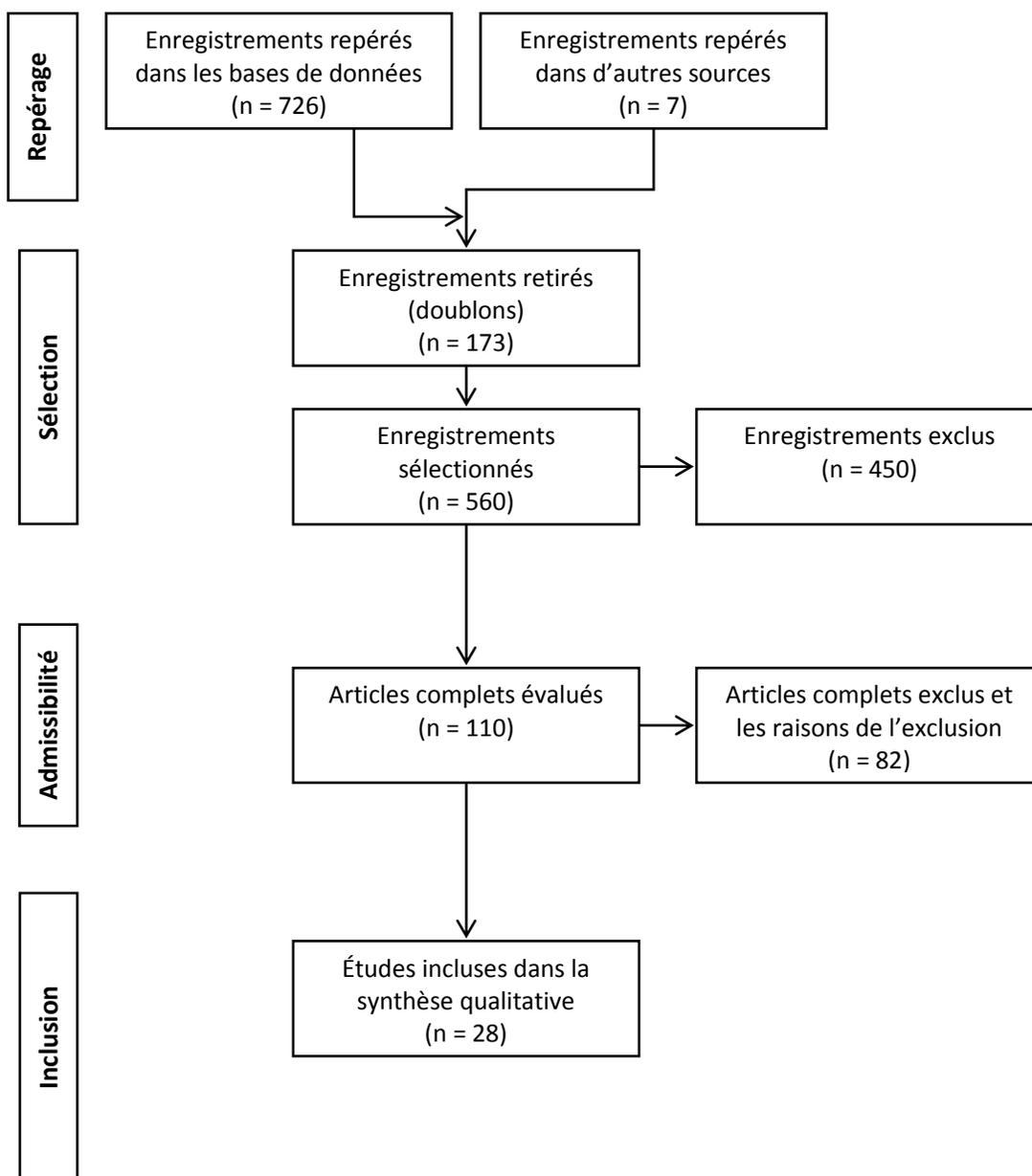
N° 1	antivirus agent/ OR immunoglobulin/ OR monoclonal antibody/ OR palivizumab/ OR (abbosynagis OR antibody protein OR anti viral agent* OR anti viral drug* OR antiviral agent* OR antiviral drug* OR antiviral substance OR antivirals OR antiviral agent* OR antiviral drug* OR anti-RSV OR clonal antibody OR endobulin OR flebogamma OR flebogammadif OR gamastan OR gamimmune n OR gamimmune OR gamma globulin* OR gamma immunoglobulin* OR gamma-globulin* OR gammagee OR gammaglobulin* OR gammar OR gammimmune OR gamulin OR globuman OR glovenin i OR humanized antibody OR humanized monoclonal antibody OR hybridoma antibody OR Ig OR igam OR igc OR immune gamma globulin OR immune globin* OR immune globulin* OR immune serum globulin* OR immuno gamma globulin* OR immuno globulin* OR immunogammaglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoglobulin* OR immunoprotein* OR intragam OR intraglobin* f OR isiven OR iveegam OR ivega OR mAbs OR MEDI493 OR MEDI 493 OR monoclonal antibodies OR monoclonal antibody OR palivizumab OR panglobulin* OR passive immunization OR sandoglobin* OR sandoglobulin* OR synagis OR synagys OR tegelin* OR veinoglobulin* OR venoglobulin* OR viral inhibitor OR virostatic agent* OR virucidal agent* OR virucide agent* OR virus repressor OR virustatic agent* OR vivaglobin).ti,ab.	344371
N° 2	respiratory syncytial virus infection/pc	474
N° 3	respiratory syncytial virus infection/ OR (respiratory syncytial virus infection* OR RSV).ti,ab.	10277
N° 4	prophylaxis/ OR (control OR health protection OR immunoprophylaxis OR prevention OR preventive measures OR preventive medication OR preventive therapy OR preventive treatment OR prophylactic institution OR prophylactic management OR prophylactic medication OR prophylactic therapy OR prophylactic treatment OR prophylaxis).ti,ab.	2304536
N° 5	N° 2 OU (n° 3 ET n° 4)	2997
N° 6	N° 1 ET n° 5	1249
N° 7	limit 6 to (embase and (english or french))	1038
N° 8	infant/ OR child/ OR adolescent/ OR minors/ OR puberty/ OR pediatrics/ OR school/ OR (infant* OR infancy OR newborn* OR baby* OR babies OR neonat* OR preterm* OR prematur* OR postmatur* OR child OR children OR schoolchild* OR school age* OR preschool* OR kid OR kids OR toddler* OR adoles* OR teen* OR boy OR boys OR girl* OR minors* OR pubert* OR pubescen* OR prepubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR nursery school* OR kindergar* OR primary school* OR secondary school* OR elementary school* OR high school* OR highschool*).mp.	2279035
N° 9	N° 7 ET n° 8	818
N° 10	(exp practice guideline/ OR health care planning/ OR consensus/ OR algorithm/ OR systematic review/ OR "systematic review (topic)"/ OR meta-analysis/ OR "meta analysis (topic)"/ OR biomedical technology assessment/ OR (guideline* OR guide line* OR CPG OR CPGs OR guidance OR practical guide* OR practice parameter* OR (best ADJ3 practice*) OR evidence base* OR consensus OR algorithm* OR (clinical ADJ3 pathway*) OR (critical ADJ3 pathway*) OR recommendation* OR committee opinion* OR policy statement* OR position statement* OR standard OR standards OR (systematic* ADJ3 (review* OR overview* OR literature OR search* OR research*)) OR meta-analy* OR metaanaly* OR met analy* OR metanaly* OR HTA	1977353

	OR HTAs OR technology assessment* OR technology overview* OR technology appraisal*).ti,ab.) NOT (case report/ OR editorial/ OR letter/)	
N° 11	N° 9 ET n° 10	268
N° 12	limit 9 to (consensus development or meta analysis or "systematic review")	42
N° 13	limit 9 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial)	147
N° 14	(observational study/ OR comparative study/ OR ("comparative study" OR "comparative studies" OR comparison OR "non experimental studies" OR "non experimental study" OR "nonexperimental studies" OR "nonexperimental study" OR "observation studies" OR "observation study" OR "observational studies" OR "observational study").ti,ab.) NOT (case report/ OR editorial/ OR letter/)	1181730
N° 15	N° 9 ET n° 14	59
N° 16	N° 12 OU n° 13 OU n° 15	211
N° 17	N° 11 OU n° 16	401
	Après avoir supprimé les doublons	248

ANNEXE B

Sélection des études

Figure B-1 Diagramme de flux



Liste des articles inclus à partir de la banque Endnote (21/103)

AUTEURS (ANNÉE)	TITRE
IMPact-RSV, 1998	Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group
Andabaka <i>et al.</i> , 2013	Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. Cochrane
Banerji <i>et al.</i> , 2014	The real-life effectiveness of palivizumab for reducing hospital admissions for respiratory syncytial virus in infants residing in Nunavut
Checchia <i>et al.</i> , 2011	Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis
Carbonell-Estrany <i>et al.</i> , 2010	Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: A noninferiority trial
Feltes <i>et al.</i> , 2003	Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease
Feltes <i>et al.</i> , 2011	Résultats – Innocuité du Motavizumab c. Palivizumab (phase 2), mais les auteurs rapportent des données sur les taux d'hospitalisation
Grimaldi <i>et al.</i> , 2007	Palivizumab efficacy in preterm infants with gestational age < or = 30 weeks without bronchopulmonary dysplasia
Homaira <i>et al.</i> , 2014	Effectiveness of palivizumab in preventing RSV hospitalization in high risk children: A real-world perspective
Mitchell <i>et al.</i> , 2006	Beyond randomized controlled trials: A "real life" experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab
Morris <i>et al.</i> , 2009	A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection
Pedraz <i>et al.</i> , 2003	Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants
Pons <i>et al.</i> , 2011	Intervention – La méta-analyse combine tous les types de prophylaxie passive (palivizumab, et RSG-IG). Le document est utile par contre pour comparer les RR de chaque essai clinique à répartition aléatoire (ECRA) avec d'autres RS ou méta-analyses.
Robinson <i>et al.</i> , 2014	Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis
Simoës <i>et al.</i> , 2007	Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing
Singleton <i>et al.</i> , 2003	Impact of palivizumab prophylaxis on respiratory syncytial virus hospitalizations in high risk Alaska Native infants
Tavsu <i>et al.</i> , 2014	Palivizumab prophylaxis: Does it have any influence on the growth and development of the infants?
Wegzyn <i>et al.</i> , 2014	Safety and effectiveness of palivizumab in children at high risk of serious disease due to respiratory syncytial virus infection: A systematic review
Winterstein <i>et al.</i> , 2013a	Appropriateness of age thresholds for respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in moderate-preterm infants: A cohort study
Yi <i>et al.</i> , 2014	Respiratory syncytial virus prophylaxis in Down syndrome: A prospective cohort study
Yoshihara <i>et al.</i> , 2013	Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants

Liste des articles inclus à partir de la recherche manuelle (7)

AUTEUR (ANNÉE)	TITRE
Blanken <i>et al.</i> , 2013	Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants
Winterstein <i>et al.</i> , 2013b	Palivizumab Immunoprophylaxis Effectiveness in Children With Cystic Fibrosis
Harris <i>et al.</i> , 2011	Economic Evaluation of Palivizumab in Children With Congenital Heart Disease: A Canadian Perspective
Cohen <i>et al.</i> , 2005*	Cohen AH, Boron ML, Dingivan C. A phase IV study of the safety of Synagis® (Palivizumab) for prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in children with cystic fibrosis
Giebels <i>et al.</i> , 2008	Prophylaxis Against Respiratory Syncytial Virus in Young Children With Cystic Fibrosis
Grimaldi <i>et al.</i> , 2004	Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Epidemiologic Variations Associated With the Initiation of Palivizumab in Severely Premature Infants With Bronchopulmonary Dysplasia
Wegner <i>et al.</i> , 2004	Direct Cost Analyses of Palivizumab Treatment in a Cohort of At-Risk Children: Evidence from the North Carolina Medicaid Program

* Affiche présentée à l'American Thoracic Society International Conference 2005, du 20 au 25 mai 2005 à San Diego, CA (États-Unis)

Liste des documents exclus et les raisons de leur exclusion (82/103)

AUTEUR (ANNÉE)	RAISONS DE L'EXCLUSION
Abadesso <i>et al.</i> , 2004	Devis – étude de cas (cas survenus lors de deux épidémies dans une unité néonatale de soins intensifs (UNSI))
Abarca <i>et al.</i> , 2009	Résultats – étude sur l'innocuité
Afghani <i>et al.</i> , 2006	Non pertinent – étude sur l'adhésion aux recommandations de l'AAP
Alexander <i>et al.</i> , 2012	Comparateur – enfants ayant reçu une prophylaxie de 2008 à 2009 comparativement aux enfants ayant reçu une prophylaxie ad hoc, de 2005 à 2007
Ambrose <i>et al.</i> , 2014	Devis – projection sur l'efficacité pondérée du palivizumab selon la prévalence chez certaines populations d'enfants à risque; absence de données d'observation
Andabaka et Rojas-Reyes, 2013	Non pertinent – résumé de la revue systématique Cochrane du même auteur
Atkins <i>et al.</i> , 2000	Intervention – VRS-IgIV
Bouthillier, 1997	Devis – lettre à l'éditeur
Buckley <i>et al.</i> , 2010	Qualité scientifique – cohorte dont les indications sont différentes de celles du groupe témoin (sans palivizumab)
Butt <i>et al.</i> , 2014	Devis – sans groupe de comparaison (facteur de risque)
Butt <i>et al.</i> , 2011	Devis – sans groupe de comparaison (facteur de risque)
Carbonell-Estrany, 2003	Devis – commentaire éditorial
Centre for Reviews and Dissemination, 2007	Non pertinent – provient du rapport d'évaluation de 2007 de Dunfield et Mierzwinski-Urban (CADTH/ACMTS)
Centre for Reviews and Dissemination, 2003	Devis – résumé de la revue systématique de Simpson et Burls (2001)
Chadha <i>et al.</i> , 2012	Devis – sans groupe de comparaison
Chang et Chen, 2010	Devis – étude avec simulation par calcul mathématique pour estimer l'effet du palivizumab; absence de données d'observation
Chen <i>et al.</i> , 2015	Résultats – étude sur l'innocuité et la tolérance
Clark <i>et al.</i> , 2000	Devis – étude de cohorte portant sur deux groupes à risque et non sur l'exposition ou non au médicament De plus l'exposition n'a pas été évaluée par la suite dans chacun des deux groupes.
Cody Meissner, 2004	Non pertinent – opinion d'expert sur les facteurs de risque

Cohen <i>et al.</i> , 2008	Comparateur – étude prospective réalisée à partir d’une base de données sur des personnes ayant reçu du palivizumab; aucune information sur les personnes atteintes de CHD, non exposées à la prophylaxie.
Connor <i>et al.</i> , 1997	Intervention – VRS-IGIV
DeVincenzo <i>et al.</i> , 2003	Résultats – charge virale qui est mesurée dans le groupe exposé et dans le groupe non exposé
Duppenthaler <i>et al.</i> , 2004	Devis – étude populationnelle où les groupes comparés sont CHD et non CHD et les résultats portent sur le taux d’hospitalisation due au VRS; ne porte pas sur le palivizumab
Elnazir <i>et al.</i> , 2012	Non pertinent – n’est pas une étude à proprement parler.
Emerick <i>et al.</i> , 2006	Devis – revue narrative
Estrada <i>et al.</i> , 2011	Devis – résumé de conférence
Faldella <i>et al.</i> , 2010	Qualité scientifique – cohorte dont les indications sont différentes de celles du groupe témoin (sans palivizumab)
Fernandez <i>et al.</i> , 2010	Résultats – innocuité du motavizumab comparativement au palivizumab (phase 2)
Forbes <i>et al.</i> , 2014	Comparateur – faible concentration sérique de palivizumab c. forte concentration
Frogel <i>et al.</i> , 2008	Devis – sans groupe de comparaison
Geskey <i>et al.</i> , 2004	Devis – revue narrative
Groothuis, 2001	Résultats – innocuité et tolérance (palivizumab)
Groothuis, 2003	Résultats – innocuité et tolérance ()
Groothuis et Nishida, 2002	Devis-revue narrative
Groothuis <i>et al.</i> , 1995a	Intervention-efficacité d’une perfusion de RSV-IG (750 mg/kg ou 150 mg/kg ou sans RSV-IG) (3 à 5 doses). On ne sait pas si l’injection est intraveineuse, intramusculaire ou autres.
Groothuis <i>et al.</i> , 1995b	Intervention et outcome-innocuité et bioéquivalence d’une perfusion de différentes préparations de RSVIG (750 mg/kg)
Groothuis <i>et al.</i> , 1993	Intervention-efficacité et innocuité d’une perfusion de RSV-IG (750 mg/kg ou 150 mg/kg ou sans RSV-IG) (3 à 5 doses). On ne sait pas si l’injection est intraveineuse, intramusculaire ou autres.
Handforth <i>et al.</i> , 2004	Devis-éditorial
Harkensee <i>et al.</i> , 2006	Devis-revue narrative sur la synthèse des évidences relative à l’innocuité, l’efficacité et le coût-efficacité du palivizumab
Heikkinen <i>et al.</i> , 2005	Devis-étude de cohorte sur les taux d’hospitalisation selon différents âges gestationnels. Ne porte pas spécifiquement sur le palivizumab.
Henckel <i>et al.</i> , 2004	Pas une étude de cohorte.
Kusuda <i>et al.</i> , 2006	Qualité scientifique-cohorte dont les indications diffèrent de celles du groupe témoins (sans palivizumab)
Lacaze-Masmonteil <i>et al.</i> , 2002	Résultats-innocuité du palivizumab
Lacaze-Masmonteil <i>et al.</i> , 2003	Devis-pas de groupe de comparaison
Lacaze-Masmonteil <i>et al.</i> , 2002	Résultats-innocuité du palivizumab
Lagos <i>et al.</i> , 2009	Intervention et résultats-innocuité du motavizumab
Malkin <i>et al.</i> , 2013	Intervention-vaccin contre le VRS atténué
Meberg et Bruu, 2006	Dimension-économique
Medrano Lopez et Garcia-Guereta, 2010	Comparateur-prophylaxie inadéquate c.x adéquate
Mitchell <i>et al.</i> , 2011	Devis-n’est pas une étude de cohorte ou un ECRA, mais données sur les taux d’hospitalisation et les caractéristiques des patients issus du registre CARESS des personnes ayant reçu le palivizumab au Canada. Pas d’information sur les personnes n’ayant pas été exposé au traitement.
Mitchell <i>et al.</i> , 2006	Devis-étude observationnelle mais pas une étude cohorte ou cas-témoin. Les populations sont issues de deux villes (Calgary et Alberta), dont une où le programme d’immunoprophylaxie par palivizumab a été implanté et l’autre non. Les taux d’hospitalisation due au VRS avant et après sont analysés.
Mori <i>et al.</i> , 2014	Devis-essai clinique non randomisé effectué au Japon sur des nouveaux nés et enfants immunosupprimés. N < 30
Naver <i>et al.</i> , 2004	Devis-n’est pas une étude de cohorte ou cas-témoin. Évaluation de l’impact des lignes directrices
Null <i>et al.</i> , 2005	Devis et résultats-rapport de cas sur l’effet de la prophylaxie reçue pendant deux saisons consécutives 55 participants venant de l’étude IMpact-RSV ont reçu le palivizumab lors d’une deuxième saison Innocuité et tolérance
Oh <i>et al.</i> , 2002	Devis – évaluation des facteurs de risque d’hospitalisation due au VRS Absence de groupe comparateur
Ohler et Pham, 2013	Comparateur – les deux groupes sont exposés au palivizumab, mais à des moments différents.

Onuzo, 2004	Non pertinent – suivi de réponses à une lettre
Paes <i>et al.</i> , 2013	Comparateur – les deux groupes sont exposés au palivizumab (comparaison entre les données du registre canadien CARESS et des registres dans d'autres territoires).
Paes <i>et al.</i> , 2012a	Comparateur – étude basée sur le registre CARESS dont les participants ont reçu au moins 1 dose de palivizumab; séparation en 2 groupes ayant différentes indications (facteurs de risque)
Paes <i>et al.</i> , 2012b	Comparateur – étude basée sur le registre CARESS dont les participants ont reçu au moins 1 dose de palivizumab; séparation en 2 groupes ayant différentes indications (facteurs de risque)
Paes <i>et al.</i> , 2014	Comparateur – étude basée sur le registre CARESS dont les participants ont reçu au moins 1 dose de palivizumab; séparation en 3 groupes ayant différentes indications, soit ceux atteints d'un syndrome de Down, ceux répondant aux critères d'indication courants pour la prophylaxie et ceux potentiellement atteints d'autres problèmes de santé en plus d'un risque d'infection grave par le VRS
Prais <i>et al.</i> , 2005	Devis et qualité scientifique – sondage comparant une période avant et après le palivizumab, mais l'article ne rapporte aucune donnée d'exposition au palivizumab.
Parmigiani <i>et al.</i> , 2001	Incapable d'obtenir l'article
Resch, 2008a	Devis – revue narrative
Resch, 2008b	Devis – revue narrative
Resch <i>et al.</i> , 2009	Devis – revue narrative
Robinson et Nahata, 2000	Devis – revue narrative
Romero, 2003	Devis – étude observationnelle, en utilisant un registre des Etats-Unis, sur des personnes ayant reçu du palivizumab; aucune donnée sur les personnes non exposées
Saadah <i>et al.</i> , 2014	Devis – analyse rétrospective aux Émirats arabes unis qui utilise un modèle de réseau neuronal artificiel pour déterminer les sous-groupes de prématurés pouvant le plus bénéficier du palivizumab en prophylaxie lors d'une éclosion nosocomiale de VRS
Saez-Llorens <i>et al.</i> , 1998	Devis et résultats – étude clinique de phase I/II sur l'innocuité, l'immunogénicité et la pharmacocinétique du palivizumab (intramusculaire) (5, 10 et 15 mg/kg) ainsi que la tolérance au palivizumab chez des prématurés et des nouveau-nés souffrant d'une dysplasie bronchopulmonaire
Shireman et Braman, 2002	Intervention – étude rétrospective à partir d'un registre MEDICAID où les participants ont reçu du palivizumab OU du VRS-IGIV. Impossible de distinguer les données relatives au palivizumab.
Silva <i>et al.</i> , 2012	Non pertinent – analyse de plusieurs cas dans un hôpital au Brésil
Simoes <i>et al.</i> , 1998	Intervention – efficacité VRS-IG par intraveineuse (750 mg/kg).
Subramanian <i>et al.</i> , 1998	Résultats – essai phase I/II sur la sécurité. N très petit pour mesurer l'efficacité sur hospitalisation (2/4 c. 0/2) N avec infection VRS confirmée
Thomas <i>et al.</i> , 2000a	Dimension – étude de projection économique
Thomas <i>et al.</i> , 2000b	Impossible d'obtenir l'article, mais semble être une étude de projection
Vogel <i>et al.</i> , 2002	Devis – revue narrative et recommandations d'experts pour la Nouvelle-Zélande
Wang et Tang, 2000	Devis – avis mentionnant que Cochrane a retiré cette revue systématique vu sa mise à jour par un autre groupe
Wang et Law, 1998	Devis – revue narrative
Weinberger <i>et al.</i> , 2015	Dimension – analyse économique (4 c. 5 doses de palivizumab)
Winchester <i>et al.</i> , 2002	Devis – pas de groupe de comparaison (sans prophylaxie), mais données sur l'innocuité du palivizumab
Wenzel <i>et al.</i> , 2002	Qualité scientifique – suivi 7 à 10 ans de 13 enfants atteints de CLD ayant reçu le palivizumab. N < 30

ANNEXE C

Liste et caractéristiques des études incluses

Tableau C-1 Caractéristiques des revues systématiques de la littérature sur l'efficacité du palivizumab

AUTEURS, ANNÉE	DEVIS	PÉRIODES À L'ÉTUDE	PARTICIPANTS	NOMBRE DE PARTICIPANTS
HOMAIRA ET AL., 2014	Revue systématique d'études observationnelles	1999 à 2013	Enfants présentant un risque élevé de contracter une infection par le VRS	89 469
WEGZYN ET AL., 2014	Revue systématique d'ECRA et d'études observationnelles prospectives	1996 à 2013	Enfants nés à 35 semaines ou moins de gestation ou atteints d'une MPC ou d'une cardiopathie congénitale	Environ 42 000
ROBINSON ET AL., 2014	Revue systématique d'ECRA	1995 à 2014	Enfants atteints de fibrose kystique	186
ANDABAKA ET AL., 2013	Revue systématique d'ECRA	1996 à 2012	Enfants nés à 35 semaines ou moins de gestation et âgés de 6 mois ou moins au début de la saison du VRS, ou âgés de moins de 24 mois, atteints d'une MPC due la prématurité ou atteints d'une cardiopathie congénitale grave sur le plan hémodynamique et qui avaient moins de 24 mois au début de la saison du VRS	11 096
CHECCHIA ET AL., 2011	Revue systématique d'ECRA et d'études observationnelles	1990 à 2007	Enfants nés à 35 semaines ou moins de gestation ou atteints d'une MPC ou d'une cardiopathie congénitale	Environ 15 000
PONS ET AL., 2011	Revue systématique d'ECRA	1990 à 2009	Enfants présentant un risque élevé de contracter une infection par le VRS	2 831
MORRIS ET AL., 2009	Revue systématique d'ECRA	1966 à 2009	Enfants âgés de moins de 48 mois	2 831

ECRA : essai clinique à répartition aléatoire ; MPC : maladie pulmonaire chronique; VRS : virus respiratoire syncytial

Tableau C-2 Caractéristiques des essais cliniques à répartition aléatoire sur l'efficacité du palivizumab, comparativement à l'administration d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie

AUTEURS, ANNÉE	DEVIS	PÉRIODES À L'ÉTUDE (LIEU)	PARTICIPANTS	MÉTHODE UTILISÉE POUR ÉTABLIR LE DIAGNOSTIC DU VRS	PALIVIZUMAB EN PROPHYLAXIE : NOMBRE D'ENFANTS (POSOLOGIE)	PLACÉBO : NOMBRE D'ENFANTS (POSOLOGIE)
TAVSU ET AL., 2014	Répartition aléatoire (1:1), comparé à l'absence de prophylaxie	2 saisons du VRS : 2009 à 2010 2010 à 2011 (Turquie)	Enfants nés à moins de 32 semaines de gestation et qui étaient hospitalisés (enfants nés à moins de 28 semaines de gestation et âgés de moins de 12 mois au début de la saison du VRS; enfants nés à un âge gestationnel de 29 à 32 semaines et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS)	Sécrétions nasales	39 (15 mg/kg par injection intramusculaire tous les 30 jours; total de 5 doses)	41 (sans placebo)
BLANKEN ET AL., 2013	Répartition aléatoire (1:1), en double-aveugle où le groupe témoin reçoit un placebo	2 saisons du VRS 2008 à 2010 (Pays-Bas : 15 sites)	Enfants nés à un âge gestationnel de 33 à 35 semaines, en bonne santé et qui étaient âgés de 6 mois ou moins au début de la saison du VRS	RT-PCR	214 (15 mg/kg par injection intramusculaire tous les 30 jours; total de 5 doses)	215 (15 mg/kg par injection intramusculaire tous les 30 jours; total de 5 doses)
COHEN ET AL., 2005	Répartition aléatoire (1:1), en double-aveugle où le groupe témoin reçoit un placebo, multicentrique	s. o. (États-Unis : 40 sites)	Enfants atteints de fibrose kystique âgés de 24 mois ou moins	Non rapportée	92 (15 mg/kg par injection intramusculaire tous les 30 jours; total de 5 doses)	94 (15 mg/kg par injection intramusculaire tous les 30 jours; total de 5 doses)
FELTES ET AL., 2003	Répartition aléatoire (1:1), en double-aveugle où le groupe témoin reçoit un placebo, multicentrique	4 saisons du VRS 1998 à 2002 (États-Unis : 47 sites Canada : 6 sites Suisse : 3 sites Allemagne : 4 sites Pologne : 6 sites France : 4 sites Royaume-Uni : 6 sites)	Enfants atteints d'une cardiopathie congénitale, qui avaient : - 24 mois ou moins au début de la saison du VRS (moment de la répartition aléatoire); - une cardiopathie congénitale grave sur le plan hémodynamique; - une cardiopathie non opérée ou partiellement corrigée	Test de détection d'un antigène dans les sécrétions respiratoires	639 (15 mg/kg par injection intramusculaire tous les 30 jours; total de 5 doses)	648 (15 mg/kg par injection intramusculaire tous les 30 jours; total de 5 doses)

IMPACT-RSV STUDY GROUP, 1998	Répartition aléatoire (2:1), en double-aveugle où le groupe témoin reçoit un placebo, multicentrique, étude de phase III	1 saison du VRS 1996 à 1997 (États-Unis : 119 sites Royaume-Uni : 11 sites Canada : 9 sites)	Enfants nés à 35 semaines ou moins de gestation qui étaient âgés de 6 mois ou moins au début de la saison du VRS ou âgés de 24 mois ou moins au début de la saison du VRS, qui ont obtenu un diagnostic de dysplasie bronchopulmonaire et qui ont reçu des stéroïdes, des bronchodilatateurs, des diurétiques ou un apport supplémentaire en oxygène dans les 6 mois précédents	Test de détection d'un antigène dans les sécrétions respiratoires	1002 (15 mg/kg par injection intramusculaire tous les 30 jours; total de 5 doses)	500 (15 mg/kg par injection intramusculaire tous les 30 jours; total de 5 doses)
---	--	--	---	---	---	--

MPR : maladie pulmonaire chronique; RT-PCR : amplification en chaîne par polymérase après transcriptase inverse (*RT-PCR* est le sigle formé à partir de l'expression anglaise *reverse transcription polymerase chain reaction*); VRS : virus respiratoire syncytial

Tableau C-3 Caractéristiques des études observationnelles sur l'efficacité du palivizumab comparée à l'absence de prophylaxie

AUTEURS, ANNÉE	DEVIS	DATES À L'ÉTUDE (LIEU)	PARTICIPANTS	MÉTHODE UTILISÉE POUR ÉTABLIR LE DIAGNOSTIC D'UNE INFECTION PAR LE VRS	PALIVIZUMAB EN PROPHYLAXIE : NOMBRE DE PARTICIPANTS	AUCUNE PROPHYLAXIE : NOMBRE DE PARTICIPANTS
BANERJI ET AL., 2014	Étude de cohorte prospective	2009-2010 (Nunavut)	Enfants âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS, nés à moins de 36 semaines de gestation ou atteints d'une cardiopathie congénitale grave	EIA ou RT-PCR	91	9
YI ET AL., 2014	Étude de cohorte prospective (registre)	2005 à 2012 (Canada)	Groupe exposé : enfants âgés de moins de 24 mois atteints du syndrome de Down (registre du Canada) Groupe non exposé : enfants âgés de moins de 24 mois atteints du syndrome de Down (registre des Pays-Bas)	EIA, RT-PCR ou test de détection d'un antigène dans les sécrétions respiratoires	552 (2005 à 2012)	233 (2003 à 2005)
YOSHIHARA ET AL., 2013	Étude de cohorte prospective (registre)	2007-2008 (Japon)	Enfants nés à un âge gestationnel de 33 à 35 semaines qui ne sont pas atteints d'une MPC	Non rapportée	345	95
WINTERSTEIN ET AL., 2013A	Étude de cohorte rétrospective	1999 à 2004 (États-Unis)	Enfants nés à un âge gestationnel de 32 à 34 semaines qui ne sont pas atteints d'une MPC, ni d'une cardiopathie, ni de fibrose kystique et qui ne sont pas immunodéprimés	Non rapportée	461 (Floride) 671 (Texas)	1 853 (Floride) 3 015 (Texas)
WINTERSTEIN ET AL., 2013B	Étude de cohorte rétrospective	1999 à 2006 (États-Unis)	Enfants âgés de moins de 24 mois ayant obtenu un diagnostic de fibrose kystique	Non rapportée	2 300	575
HARRIS ET AL., 2011	Étude de cohorte prospective (comparée à une cohorte historique)	1998 à 2007 (Canada)	Enfants atteints d'une cardiopathie congénitale, âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS, nés à 36 semaines ou moins de gestation	Non rapportée	292 (après le programme d'immunoprophylaxie de 2003 à 2007)	412 (avant le programme d'immunoprophylaxie de 1998 à 2003)
GIEBELS ET AL., 2008	Étude de cohorte rétrospective	1997 à 2005 (Canada)	Enfants qui ont reçu un diagnostic de fibrose kystique à moins de 18 mois, nés de 1997 à 2005 inclusivement et qui ont été suivis à la clinique de fibrose kystique du CHU Sainte-Justine	ELISA ou culture de virus	35	40

GRIMALDI ET AL., 2007	Étude de cohorte prospective (comparée à une cohorte historique)	1999 à 2004 (France)	Enfants nés à 30 semaines ou moins de gestation qui ne sont pas atteints d'une MPC	ELISA ou test rapide par immuno-fluorescence	88 (après le programme d'immunoprophylaxie de 2002 à 2004)	118 (avant le programme d'immunoprophylaxie de 1999 à 2002)
SIMOES ET AL., 2007	Étude de cohorte prospective	2 saisons du VRS 1998 à 2002 (Espagne, Canada, Allemagne, Pays-Bas, Pologne, Suisse)	Enfants nés à 35 semaines ou moins de gestation, qui ne sont pas atteints d'une MPC ni d'une cardiopathie	Non rapportée	191	230
MITCHELL ET AL., 2006	Étude de cohorte rétrospective	Saison du VRS 1995 à 2002 (Canada)	<p>- Enfants à risque élevé, de Calgary : nés à moins de 33 semaines de gestation ou nés à un âge gestationnel de 33 à 35 semaines et ayant reçu un diagnostic de MPC ou nés à un âge gestationnel de 33 à 35 semaines et qui ont besoin d'oxygénothérapie à la maison et qui sont nés 6 mois avant début de la saison du VRS</p> <p>- Enfants à risque modéré, de Calgary : nés à un âge gestationnel de 33 à 35 semaines qui ne sont pas atteints d'une maladie pulmonaire congénitale ou qui n'ont pas besoin d'oxygénothérapie à la maison</p>	Le diagnostic d'infection par le VRS doit être confirmé par un test de laboratoire, mais les tests utilisés ne sont pas précisés.	Après le programme d'immunoprophylaxie de 1999 à 2002 411 842	Avant le programme d'immunoprophylaxie de 1995 à 1998 496 907
GRIMALDI ET AL., 2004	Étude de cohorte prospective (comparée à une cohorte historique)	Saisons du VRS 1999 à 2002 (France)	Enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation, atteints d'une dysplasie bronchopulmonaire et âgés de 6 mois ou moins au début de la saison du VRS	ELISA ou test rapide par immuno-fluorescence	43 (après le programme d'immunoprophylaxie de 2000 à 2002)	332 (avant le programme d'immunoprophylaxie de 1999 à 2000)

WEGNER ET AL., 2004	Cohorte rétrospective	2002-2003 (États-Unis)	Enfants nés à un âge gestationnel de 32 à 35 semaines et qui ne sont pas atteints d'une MPC	Test rapide de détection d'un antigène dans les sécrétions nasales	185	182
PEDRAZ ET AL., 2003	Étude de cohorte rétrospective	Saisons du VRS 1998 à 2002 (Espagne)	Enfants nés à 32 semaines ou moins de gestation, atteints ou non d'une maladie pulmonaire congénitale et âgés de 6 mois ou moins au début de la saison du VRS	ELISA ou test rapide par immuno-fluorescence	1 919 (après le programme d'immunoprophylaxie de 2000 à 2002)	1 583 (avant le programme d'immunoprophylaxie de 1998 à 2000)
SINGLETON ET AL., 2003	Étude de cohorte rétrospective	1993 à 2001 (Alaska)	Enfants nés à moins de 36 semaines de gestation	EIA ou culture de virus	1 087 (après le programme d'immunoprophylaxie de 1998 à 2001)	992 (avant le programme d'immunoprophylaxie de 1993 à 1996)

EIA : méthode immunoenzymatique (EIA est le sigle de l'anglais *enzyme immuno-assays*); ELISA : méthode immunoenzymatique à double détermination d'anticorps (ELISA est le sigle de l'anglais *enzyme-linked immuno-sorbent assay*); MPR : maladie pulmonaire chronique; RT-PCR : amplification en chaîne par polymérase après transcriptase inverse (RT-PCR est formé à partir de l'expression anglaise *reverse transcription polymerase chain reaction*); VRS : virus respiratoire syncytial

ANNEXE D

Résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des études

Tableau D1 Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques à partir de la grille R-AMSTAR

QUESTIONS		Robinson <i>et al.</i> , 2014		Wegzyn <i>et al.</i> , 2014 [†]		Homaira <i>et al.</i> , 2014 [‡]		Andabaka <i>et al.</i> , 2013		Cecchia <i>et al.</i> , 2011		Pons <i>et al.</i> , 2011		Morris <i>et al.</i> , 2009	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	Le plan de recherche établi a priori est-il fourni?	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2
2	La sélection des études et l'extraction des données ont-elles été faites par au moins deux personnes?	3	3	2	2	1	2	3	3	3	3	3	3	3	3
3	La recherche documentaire était-elle exhaustive?	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	2	3	3
4	La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion?	3	3	2	2	2	3	4	4	2	2	1	1	3	3
5	Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie?	4	4	2	2	2	2	4	4	2	2	2	2	2	2
6	Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées?	1	1	3	3	2	3	3	3	3	4	4	4	3	3
7	La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée?	3	3	1	1	3	2	4	4	2	2	1	1	2	2
8	La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions?	4	4	1	1	2	1	3	3	1	1	1	1	1	1
9	Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées?	4	4	4	3	1	1	4	4	2	3	4	3	3	3
10	La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée?	4	4	1	1	1	1	2	2	1	1	1	2	4	4
11	Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés?	4	4	1	2	2	2	4	4	2	2	1	2	3	3
Total des scores		37	37	24	24	21	24	38	38	25	27	23	23	29	29
% (sur 44)		84	84	54	54	64*	67*	86	86	57	61	52	52	66	66
Évaluation de la qualité méthodologique**		Bonne		Moyenne		Moyenne		Bonne		Moyenne		Moyenne		Moyenne	

*Le pourcentage est calculé sur 36 parce que les items 9 et 10 ne sont pas applicables.

†initiative de MedImmune, ABBvie ou AstraZeneca

‡uniquement des études observationnelles

** Pour que l'étude soit considérée de bonne qualité méthodologique, le score moyen obtenu devait être supérieur à 75; pour être considérée de qualité moyenne, le score moyen obtenu devait varier de 50 à 74; pour être considérée de faible qualité, le score moyen obtenu devait varier de 25 à 49 et pour être considérée de très faible qualité, le score moyen obtenu était inférieur à 25.

Tableau D2 Évaluation de la qualité méthodologique des essais cliniques à répartition aléatoire à partir de la grille CASP-ECRA

QUESTIONS		Tavsu <i>et al.</i> , 2014		Blanken <i>et al.</i> , 2013		Feldes <i>et al.</i> , 2003		IMpact-RSV, 1998	
		1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire ?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en compte à la fin de l'essai?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
4	L'essai a-t-il été mené en aveugle auprès des patients, des travailleurs de la santé et du personnel qui y était affecté?	non	non	non	non	oui	oui	oui	oui
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	oui	oui	non	non	oui	oui	oui	oui
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
9	Les résultats peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	non	non	oui	oui	oui	non	oui	oui
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	non	non	non	non	oui	oui	non	non
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Considération éthique et conflits d'intérêts		Absence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Apparence d'un conflit d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique		Apparence d'un conflit d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique		Apparence d'un conflit d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique	
Total de oui (questions 1 à 6)*		3	3	4	4	6	6	6	6
Évaluation de la qualité méthodologique		Moyenne		Moyenne		Bonne		Bonne	

s. o. : sans objet

* La qualité méthodologique est établie à partir des réponses aux questions 1 à 6. Pour que l'essai puisse être considéré de :

- bonne qualité méthodologique, la réponse aux questions 1 à 6 doit être « oui »;
- qualité méthodologique moyenne, la réponse à 4 ou 5 de ces 6 questions doit être « oui »;
- faible qualité méthodologique, la réponse à 2 ou 3 de ces 6 questions doit être « oui »;
- très faible qualité méthodologique, la réponse à au moins 5 de ces 6 questions est « non ».

Tableau D3 Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques à partir de la grille CASP-Cohortes

QUESTIONS		Banerji <i>et al.</i> , 2014		Yi <i>et al.</i> , 2014		Winterstein <i>et al.</i> , 2013a		Winterstein <i>et al.</i> , 2013b		Harris <i>et al.</i> , 2011		Giebels <i>et al.</i> , 2008	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	oui	oui	non	non	oui	oui	oui	oui	non	non	non	non
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	non	oui	oui	oui
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	non	non	non	non	non	non	non	non	non	non	non	non
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	oui	oui	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
6b	Le suivi des sujets était-il assez long?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	non	non	oui	oui	non	non	non	non	oui	oui	non	non
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	oui	oui	non	non	oui	oui	non	non	oui	oui	non	non
Considération éthique et conflits d'intérêts		Absence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Absence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Absence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Absence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Absence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique outre une rémunération inférieure à 1 000 \$ de l'auteur par Abbott		Absence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique	
Total de « oui » (items 1 à 5)*		3	3	3	3	4	4	3	3	2	2	3	3
Évaluation de la qualité méthodologique*		Faible		Faible		Moyenne		Faible		Faible		Faible	

Tableau D3 Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques à partir de la grille CASP-Cohortes (suite)

QUESTIONS		Grimaldi <i>et al.</i> , 2007		Simoes <i>et al.</i> , 2007		Mitchell <i>et al.</i> , 2006		Grimaldi <i>et al.</i> , 2004		Wegner <i>et al.</i> , 2004		Pedraz <i>et al.</i> , 2003		Singleton <i>et al.</i> , 2003	
		1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	oui	non	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	non	non
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	non	oui	oui	oui	non	non	oui	oui	oui	oui	non	non	oui	oui
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	non	non	oui	oui	non	non	non	non	oui	oui	non	non	oui	oui
5a/b	Les auteurs ont-ils tenu compte de tous les facteurs confusionnels importants? Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	non	non	oui	oui	non	non	non	non	oui	oui	non	non	non	non
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	non	non	oui	oui	oui	oui	non	non	oui	oui	non	non	oui	oui
6b	Le suivi des sujets était-il assez long?	s. o.	s. o.	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	oui	oui
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	non	non	non	non	oui	oui	non	non	oui	oui	non	non	oui	oui
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	non	non	non	non	oui	oui	non	non	non	non	non	non	non	non
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	non	non	non	non	non	non	non	non	oui	oui	non	non	non	non
Considération éthique et conflits d'intérêts		Absence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Apparence d'un conflit d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique : même groupe que les études Carbonell-Estrany		Apparence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Absence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Absence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Apparence d'un conflit d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique		Absence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique	
Total de oui (questions 1 à 5)*		2	2	4	4	2	2	3	3	5	5	1	0	3	3
Évaluation de la qualité méthodologique*		Faible		Moyenne		Faible	Faible	Faible		Bonne		Très faible		Faible	

s. o. : sans objet

* La qualité méthodologique est établie à partir des réponses aux questions 1 à 5a/b. Pour que les revues soient considérées de :

- bonne qualité méthodologique, la réponse aux questions 1 à 5 a/b doit être « oui »;
- qualité méthodologique moyenne, la réponse à 4 des questions 1 à 5 a/b doit être « oui »;
- faible qualité méthodologique, la réponse à 2 ou 3 des questions 1 à 5 a/b doit être « oui »;
- très faible qualité méthodologique, la réponse à 1 des questions 1 à 5 a/b, ou à aucune de ces questions, est « oui ».

Tableau D4 Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques à partir de la grille CASP-cas témoins

ITEMS	QUESTIONS	Yoshihara <i>et al.</i> , 2013	
		1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	oui	oui
2	Les auteurs ont-ils utilisé une méthode appropriée pour répondre à leur question?	non	non
3	Les cas ont-ils été recrutés d'une manière acceptable?	oui	oui
4	Les témoins ont-ils été recrutés d'une manière acceptable?	non	non
5	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	non	non
6a	De quels facteurs confusionnels les auteurs ont-ils tenu compte?	non	non
6b	Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	oui	oui
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	non	non
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	non	non
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	oui	oui
Considération éthique et conflits d'intérêts		Apparence de conflit d'intérêts avec l'industrie pharmaceutique	
Total de « oui » (questions 1 à 6)*		3	3
Évaluation de la qualité méthodologique*		Faible	

* La qualité méthodologique est établie à partir des réponses aux questions 1 à 6b. Pour qu'une étude cas témoins puisse être considérée de :

- bonne qualité méthodologique, la réponse à chacune des questions 1 à 6b doit être « oui »;
- qualité méthodologique moyenne, la réponse à 5 ou 6 des questions 1 à 6b doit être « oui »;
- faible qualité méthodologique, la réponse à 3 ou 4 des questions 1 à 6b doit être « oui »;
- très faible qualité méthodologique, la réponse à 2 questions des questions 1 à 6b ou moins est « oui ».

RÉFÉRENCES

- Abadesso C, Almeida HI, Virella D, Carreiro MH, Machado MC. Use of palivizumab to control an outbreak of syncytial respiratory virus in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2004;58(1):38-41.
- Abarca K, Jung E, Fernandez P, Zhao L, Harris B, Connor EM, Losonsky GA. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and immunogenicity of motavizumab, a humanized, enhanced-potency monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus infection in at-risk children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4):267-72.
- Abels S, Nadal D, Stroehle A, Bossart W. Reliable detection of respiratory syncytial virus infection in children for adequate hospital infection control management. *J Clin Microbiol* 2001;39(9):3135-9.
- Afghani B, Ngo T, Leu SY, Wu FL, Cecilio M, Aron-Johnson P, et al. The effect of an interventional program on adherence to the American Academy of Pediatrics guidelines for palivizumab prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(11):1019-24.
- Alexander PM, Eastaugh L, Royle J, Daley AJ, Shekerdemian LS, Penny DJ. Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants with heart disease. *J Paediatr Child Health* 2012;48(5):395-401.
- Ambrose CS, Chen X, Kumar VR. A population-weighted, condition-adjusted estimate of palivizumab efficacy in preventing RSV-related hospitalizations among US high-risk children. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(10):2785-8.
- Andabaka T et Rojas-Reyes MX. Cochrane in context: Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Evid Based Child Health* 2013;8(6):2377-9.
- Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD006602.
- Atkins JT, Karimi P, Morris BH, McDavid G, Shim S. Prophylaxis for respiratory syncytial virus with respiratory syncytial virus-immunoglobulin intravenous among preterm infants of thirty-two weeks gestation and less: Reduction in incidence, severity of illness and cost. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(2):138-43.
- Banerji A, Panzov V, Young M, Lee BE, Mamdani M, Giles BL, et al. The real-life effectiveness of palivizumab for reducing hospital admissions for respiratory syncytial virus in infants residing in Nunavut. *Can Respir J* 2014;21(3):185-9.
- Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpfen JL, Bont L. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368(19):1791-9.
- Bouthillier MJ. RespiGam/PREVENT study questioned. *Pediatrics* 1997;100(2 Pt 1):275-6.
- Buckley BC, Roylance D, Mitchell MP, Patel SM, Cannon HE, Dunn JD. Description of the outcomes of prior authorization of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection in a managed care organization. *J Manag Care Pharm* 2010;16(1):15-22.

- Butt M, Symington A, Janes M, Steele S, Elliott L, Chant-Gambacort C, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis in children with cardiac disease: A retrospective single-centre study. *Cardiol Young* 2014;24(2):337-43.
- Butt ML, Symington A, Janes M, Elliott L, Steele S, Paes BA. The impact of prophylaxis on paediatric intensive care unit admissions for RSV infection: A retrospective, single-centre study. *Eur J Pediatr* 2011;170(7):907-13.
- Carbonell-Estrany X. Palivizumab outcomes registry data from Spain: Infeccion Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincitial (IRIS) Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(2 Suppl):S55-7.
- Carbonell-Estrany X, Simoes EA, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, et al. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: A noninferiority trial. *Pediatrics* 2010;125(1):e35-51.
- Centre for Reviews and Dissemination. Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus (Structured abstract). York, Royaume-Uni : University of York; 2007. Disponible à : <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?View=Full&ID=32007000127>.
- Centre for Reviews and Dissemination. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of palivizumab (Synagis) in the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants at high risk of infection (Structured abstract). York, Royaume-Uni : University of York; 2003. Disponible à : <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?LinkFrom=OAI&ID=12002008213>.
- Chadha AD, Bao W, Holloway J, Mann J, Rye AK, Brown DE 3rd. Respiratory syncytial virus morbidity and outpatient palivizumab dosing in South Carolina, 2004-2009. *South Med J* 2012;105(8):399-404.
- Chang RK et Chen AY. Impact of palivizumab on RSV hospitalizations for children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2010;31(1):90-5.
- Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrback K, Welliver RC, Sr. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(5):580-8.
- Chen JJ, Chan P, Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctôt KL. Serious adverse events in the Canadian registry of children receiving palivizumab (CARESS) for respiratory syncytial virus prevention. *PLoS One* 2015;10(8):e0134711.
- Clark SJ, Beresford MW, Subhedar NV, Shaw NJ. Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child* 2000;83(4):313-6.
- Cody Meissner H. The unresolved issue of risk factors for hospitalization of infants with respiratory syncytial virus infection born after 33-35 weeks gestation. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(9):821-3.
- Cohen AH, Boron ML, Dingivan C. A phase IV study of the safety of Synagis® (Palivizumab) for prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in children with cystic fibrosis [Affiche présentée à l'American Thoracic Society International Conference, May 20-25, 2005, San Diego, CA]. 2005.

- Cohen SA, Zanni R, Cohen A, Harrington M, VanVeldhuisen P, Boron ML. Palivizumab use in subjects with congenital heart disease: Results from the 2000-2004 Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Cardiol* 2008;29(2):382-7.
- Connor E, Top F, Kramer A, Schneider M, Love J, Carlin D, et al. 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.
- DeVincenzo JP, Aitken J, Harrison L. Respiratory syncytial virus (RSV) loads in premature infants with and without prophylactic RSV fusion protein monoclonal antibody. *J Pediatr* 2003;143(1):123-6.
- Duppenthaler A, Ammann RA, Gorgievski-Hrisoho M, Pfammatter JP, Aebi C. Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalisations in haemodynamically significant congenital heart disease. *Arch Dis Child* 2004;89(10):961-5.
- Elnazir B, Oni O, Hassan T, Grealley P, Paes B. Does prophylaxis with palivizumab reduce hospitalisation rates for respiratory-syncytial-virus-related infection in cystic fibrosis children less than 2 years of age? *J Paediatr Child Health* 2012;48(11):1033-8.
- Emerick K, Cunningham M, Hartnick C. The potential impact of palivizumab on pediatric airway reconstruction. *Am J Otolaryngol* 2006;27(1):9-12.
- Estrada AM, Martinez YX, Gutierrez FJ, Valenzuela N. Palivizumab y disminucion de hospitalizaciones asociadas a la infeccion por virus sincitial respiratorio en recién nacidos ; Palivizumab and reduction in hospitalizations associated with respiratory syncytial virus infection in newborn babies. *Vitae* 2011;18(Suppl 1):S39-S40 [resumen ; abstract].
- Faldella G, Alessandrini R, Aquilano G, Vandini S, Lanari M, Silvestri M, et al. Hospitalization for lower respiratory tract disease in preterm infants: Effects of prophylaxis with palivizumab. *J Chemother* 2010;22(1):30-5.
- Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RM, Harris BS, Jensen KM, Losonsky GA, Griffin MP. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatr Res* 2011;70(2):186-91.
- Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143(4):532-40.
- Fernandez P, Trenholme A, Abarca K, Griffin MP, Hultquist M, Harris B, Losonsky GA. A phase 2, randomized, double-blind safety and pharmacokinetic assessment of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis with motavizumab and palivizumab administered in the same season. *BMC Pediatr* 2010;10(38):1471-2431.
- Forbes ML, Kumar VR, Yogev R, Wu X, Robbie GJ, Ambrose CS. Serum palivizumab level is associated with decreased severity of respiratory syncytial virus disease in high-risk infants. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(10):2789-94.
- Frogel M, Nerwen C, Cohen A, VanVeldhuisen P, Harrington M, Boron M. Prevention of hospitalization due to respiratory syncytial virus: Results from the Palivizumab Outcomes Registry. *J Perinatol* 2008;28(7):511-7.

- Geskey JM, Ceneviva GD, Brummel GL, Graff GR, Javier MC. Administration of the first dose of palivizumab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus in infants before hospital discharge: What is the evidence for its benefit? *Clin Ther* 2004;26(12):2130-7.
- Giebels K, Marcotte JE, Podoba J, Rousseau C, Denis MH, Fauvel V, Laberge S. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43(2):169-74.
- Grimaldi M, Gouyon B, Sagot P, Quantin C, Huet F, Gouyon JB. Palivizumab efficacy in preterm infants with gestational age < or = 30 weeks without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(3):189-92.
- Grimaldi M, Gouyon B, Michaut F, Huet F, Gouyon JB. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: epidemiologic variations associated with the initiation of palivizumab in severely premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(12):1081-5.
- Groothuis JR. Safety of palivizumab in preterm infants 29 to 32 weeks' gestational age without chronic lung disease to prevent serious respiratory syncytial virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22(7):414-7.
- Groothuis JR. Safety and tolerance of palivizumab administration in a large Northern Hemisphere trial. Northern Hemisphere Expanded Access Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(6):628-30.
- Groothuis JR et Nishida H. Prevention of respiratory syncytial virus infections in high-risk infants by monoclonal antibody (palivizumab). *Pediatric Int* 2002;44(3):235-41.
- Groothuis JR, Simoes EA, Hemming VG. Respiratory syncytial virus (RSV) infection in preterm infants and the protective effects of RSV immune globulin (RSVIG). Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics* 1995a;95(4):463-7.
- Groothuis JR, Simoes EA, Lehr MV, Kramer AA, Hemming VG, Rodriguez WJ, et al. Safety and bioequivalency of three formulations of respiratory syncytial virus-enriched immunoglobulin. *Antimicrob Agents Chemother* 1995b;39(3):668-71.
- Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ, et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *N Engl J Med* 1993;329(21):1524-30.
- Handforth J, Sharland M, Friedland JS. Prevention of respiratory syncytial virus infection in infants. *BMJ* 2004;328(7447):1026-7.
- Harkensee C, Brodli M, Embleton ND, McKean M. Passive immunisation of preterm infants with palivizumab against RSV infection. *J Infect* 2006;52(1):2-8.
- Harris KC, Anis AH, Crosby MC, Cender LM, Potts JE, Human DG. Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: A Canadian perspective. *Can J Cardiol* 2011;27(4):523.e11-5.
- Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpaa R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: Implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(1):F64-8.
- Henckel E, Luthander J, Berggren E, Kapadia H, Naver L, Norman M, et al. Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(1):27-31.

- Homaira N, Rawlinson W, Snelling TL, Jaffe A. Effectiveness of palivizumab in preventing RSV hospitalization in high risk children: A real-world perspective. *Int J Pediatr* 2014;2014:571609.
- IMPact-RSV. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics* 1998;102(3):531-7.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence based health care: Validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J* 2010;4:84-91.
- Kusuda S, Koizumi T, Sakai T, Fujimura M, Nishida H, Togari H. Results of clinical surveillance during the Japanese first palivizumab season in 2002-2003. *Pediatr Int* 2006;48(4):362-8.
- Lacaze-Masmonteil T, Truffert P, Pinguier D, Daoud P, Goldfarb G, Vicaut E, Fauroux B. Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch Dis Child* 2004;89(6):562-7.
- Lacaze-Masmonteil T, Seidenberg J, Mitchell I, Cossey V, Cihar M, Csader M, et al. Evaluation of the safety of palivizumab in the second season of exposure in young children at risk for severe respiratory syncytial virus infection. *Drug Saf* 2003;26(4):283-91.
- Lacaze-Masmonteil T, Roze JC, Fauroux B. Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: Follow-up of a national cohort of infants treated with Palivizumab as RSV prophylaxis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34(3):181-8.
- Lagos R, DeVincenzo JP, Munoz A, Hultquist M, Suzich J, Connor EM, Losonsky GA. Safety and antiviral activity of motavizumab, a respiratory syncytial virus (RSV)-specific humanized monoclonal antibody, when administered to RSV-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(9):835-7.
- Malkin E, Yogev R, Abughali N, Sliman J, Wang CK, Zuo F, et al. Safety and immunogenicity of a live attenuated RSV vaccine in healthy RSV-seronegative children 5 to 24 months of age. *PLoS One* 2013;8(10):e77104.
- Meberg A et Bruu AL. Respiratory syncytial virus infections in congenital heart defects – hospitalizations and costs. *Acta Paediatr* 2006;95(4):404-6.
- Medrano Lopez C et Garcia-Guereta L. Community-acquired respiratory infections in young children with congenital heart diseases in the palivizumab era: The Spanish 4-season civic epidemiologic study. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(12):1077-82.
- Mitchell I, Paes BA, Li A, Lanctôt KL. CARESS: The Canadian registry of palivizumab. *Pediatric infectious disease journal* 2011;30(8):651-5.
- Mitchell I, Tough S, Gillis L, Majaesic C. Beyond randomized controlled trials: A "real life" experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(12):1167-74.
- Mori M, Onodera M, Morimoto A, Kosaka Y, Morio T, Notario GF, et al. Palivizumab use in Japanese infants and children with immunocompromised conditions. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(11):1183-5.
- Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis* 2009;9:106.

- Naver L, Eriksson M, Ewald U, Linde A, Lindroth M, Schollin J. Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. *Acta Paediatr* 2004;93(11):1470-3.
- Null D Jr, Pollara B, Dennehy PH, Steichen J, Sanchez PJ, Givner LB, et al. Safety and immunogenicity of palivizumab (Synagis) administered for two seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(11):1021-3.
- Oh PI, Lanctôt KL, Yoon A, Lee DS, Paes BA, Simmons BS, et al. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: Utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(6):512-8.
- Ohler KH et Pham JT. Comparison of the timing of initial prophylactic palivizumab dosing on hospitalization of neonates for respiratory syncytial virus. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70(15):1342-6.
- Onuzo OC. Re: recommendation for the use of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus in infants with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2004;14(4):466-7; author reply 467-9.
- Paes B, Mitchell I, Li A, Harimoto T, Lanctôt KL. Respiratory-related hospitalizations following prophylaxis in the Canadian registry for palivizumab (2005-2012) compared to other international registries. *Clin Dev Immunol* 2013;917068(10):19.
- Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctôt KL. Respiratory hospitalizations and respiratory syncytial virus prophylaxis in special populations. *Eur J Pediatr* 2012a;171(5):833-41.
- Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctôt KL. A comparative study of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in premature infants within the Canadian Registry of Palivizumab (CARESS). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012b;31(10):2703-11.
- Paes B, Mitchell I, Yi H, Li A, Lanctôt KL. Hospitalization for respiratory syncytial virus illness in Down syndrome following prophylaxis with palivizumab. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(2):e29-33.
- Parmigiani S, Ubaldi A, Capuano C, Massinissa Magini G, Bianchi ME. Palivizumab in infants with gestational age \leq 28 weeks and bronchopulmonary dysplasia. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2001;72(5-6):109-13.
- Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(9):823-7.
- Perez Perez G, Navarro Merino M, Romero Perez MM, Saenz Reguera C, Pons Tubio A, Polo Padillo J. Morbilidad respiratoria tras el alta hospitalaria en prematuros (\leq 32 semanas) con displasia broncopulmonar [Respiratory morbidity after hospital discharge in premature infants born at \leq 32 weeks gestation with bronchopulmonary dysplasia]. *An Pediatr (Barc)* 2004;60(2):117-24.
- Pons JM, Tebe C, Paladio N, Garcia-Altes A, Danes I, Valls ISA. Meta-analysis of passive immunoprophylaxis in paediatric patients at risk of severe RSV infection. *Acta Paediatr* 2011;100(3):324-9.
- Prais D, Danino D, Schonfeld T, Amir J. Impact of palivizumab on admission to the ICU for respiratory syncytial virus bronchiolitis: A national survey. *Chest* 2005;128(4):2765-71.
- Resch B. Palivizumab in preventing respiratory syncytial virus-related hospitalization in high-risk infants. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2008a;8(6):529-38.

- Resch B. Palivizumab for the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection. *Pediatric Health* 2008b;2(3):265-78.
- Resch B, Manzoni P, Lanari M. Severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants with neuromuscular diseases and immune deficiency syndromes. *Paediatr Respir Rev* 2009;10(3):148-53.
- Robinson KA, Odelola OA, Saldanha JJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;22(5):CD007743.
- Robinson RF et Nahata MC. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin and palivizumab for prevention of RSV infection. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57(3):259-64.
- Romero JR. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: Results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(2 Suppl):S46-S54.
- Saadah LM, Chedid FD, Sohail MR, Nazzal YM, Al Kaabi MR, Rahmani AY. Palivizumab prophylaxis during nosocomial outbreaks of respiratory syncytial virus in a neonatal intensive care unit: Predicting effectiveness with an artificial neural network model. *Pharmacotherapy* 2014;34(3):251-9.
- Saez-Llorens X, Castano E, Null D, Steichen J, Sanchez PJ, Ramilo O, et al. Safety and pharmacokinetics of an intramuscular humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. The MEDI-493 Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(9):787-91.
- Shireman TI et Braman KS. Impact and cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis for Kansas medicaid's high-risk children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156(12):1251-5.
- Silva C de A, Dias L, Baltieri SR, Rodrigues TT, Takagi NB, Richtmann R. Respiratory syncytial virus outbreak in neonatal intensive care unit: Impact of infection control measures plus palivizumab use. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012;1(1):2047-994.
- Simoes EA, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CH, Mitchell I, Fredrick LM, Kimpen JL. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007;151(1):34-42, 42.e1.
- Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH Jr, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA, Groothuis JR. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. *J Pediatr* 1998;133(4):492-9.
- Singleton R, Dooley L, Bruden D, Raelson S, Butler JC. Impact of palivizumab prophylaxis on respiratory syncytial virus hospitalizations in high risk Alaska Native infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(6):540-5.
- Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sanchez PJ, Steichen J, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(2):110-5.
- Tavsu I, Gursoy T, Dirman S, Erbil N, Ovali F. Palivizumab prophylaxis: Does it have any influence on the growth and development of the infants? *Am J Perinatol* 2014;31(8):667-72.
- 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* 2000a;83(2):122-7.

- Thomas M, Bedford-Russell A, Sharland M. Prevention of respiratory syncytial virus infection with palivizumab. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000b;55(4):333-8.
- Vogel AM, Lennon DR, Broadbent R, Byrnes CA, Grimwood K, Mildenhall L, et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *J Paediatr Child Health* 2002;38(6):550-4.
- Wang EE et Law BJ. Respiratory syncytial virus infection in pediatric patients. *Semin Pediatr Infect Dis* 1998;9(2):146-53.
- Wang EE et Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001725.
- Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W, Stiles A. Direct cost analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: Evidence from the North Carolina Medicaid Program. *Pediatrics* 2004;114(6):1612-9.
- Wegzyn C, Toh LK, Notario G, Biguenet S, Unnebrink K, Park C, et al. Safety and effectiveness of palivizumab in children at high risk of serious disease due to respiratory syncytial virus infection: A systematic review. *Infect Dis Ther* 2014;3(2):133-58.
- Weinberger DM, Warren JL, Steiner CA, Charu V, Viboud C, Pitzer VE. Reduced-dose schedule of prophylaxis based on local data provides near-optimal protection against respiratory syncytial virus. *Clin Infect Dis* 2015;61(4):506-14.
- Wenzel SE, Gibbs RL, Lehr MV, Simoes EAF. Respiratory outcomes in high-risk children 7 to 10 years after prophylaxis with respiratory syncytial virus immune globulin. *Am J Med* 2002;112(8):627-33.
- Winchester L, Garcia L, Garcia I, Concepcion CB. Prevention of respiratory syncytial virus infection among Puerto Rican infants. *P R Health Sci J* 2002;21(3):191-3.
- Winterstein AG, Knox CA, Kubilis P, Hampp C. Appropriateness of age thresholds for respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in moderate-preterm infants a cohort study. *JAMA Pediatrics* 2013a;167 (12):1118-24.
- Winterstein AG, Eworuke E, Xu D, Schuler P. Palivizumab immunoprophylaxis effectiveness in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2013b;48(9):874-84.
- Yi H, Lanctôt KL, Bont L, Bloemers BL, Weijerman M, Broers C, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis in Down syndrome: A prospective cohort study. *Pediatrics* 2014;133(6):1031-7.
- Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simoes EA. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics* 2013;132(5):811-8.