

ÉTAT DES CONNAISSANCES

Mise à jour de la revue systématique sur
l'effet du palivizumab sur la diminution des
complications associées au virus
respiratoire syncytial chez les enfants

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)
Direction du médicament

Mise à jour de la revue systématique sur
l'effet du palivizumab sur la diminution des
complications associées au virus
respiratoire syncytial chez les enfants

Rédigé par
Fatiha Karam
Eric Shink

Coordination scientifique
Marie-Claude Breton

Sous la direction de
Sylvie Bouchard



Le présent rapport sera présenté au Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI). Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteurs principaux

Fatiha Karam, Ph. D.

Eric Shink, Ph. D.

Collaboratrice interne

Valérie Garceau, Ph. D.

Kathy Barbeau, B. Sc., B. Pharm.

Coordonnatrice scientifique

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Directrice

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

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Renaud Lussier, M.S.I.

Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISBN : 978-2-550-86791-3 (PDF) INESSS

© Gouvernement du Québec, 2020

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). Mise à jour de la revue systématique sur l'effet du palivizumab sur la diminution des complications associées au virus respiratoire syncytial chez les enfants. Rapport rédigé par Fatiha Karam et Éric Shink. Québec, Qc : INESSS; 2020. 76 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes

Pour ce rapport, la lectrice externe est :

D^{re} Roseline Thibeault, pédiatre-infectiologue, CHU de Québec – Université Laval

Comité scientifique permanent de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI)

Président

D^r Stéphane P. Ahern, 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-présidente

D^{re} Sylviane Forget, gastroentérologue pédiatre, Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill

Membres

D^r David Bloom, psychiatre, Institut universitaire en santé mentale Douglas, CIUSSS de l'Ouest-de-l'Île-de-Montréal, professeur adjoint, Faculté de médecine, Université McGill

D^r Jacques Bouchard, médecin de famille, CIUSSS de la Capitale-Nationale, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Martin Darveau, pharmacien, chef adjoint au Département de pharmacie, services pharmaceutiques, CHU de Québec – Université Laval

M. Kristian Filion, professeur agrégé au Département de médecine et au Département d'épidémiologie, de biostatistique et de santé au travail, Université McGill

D^r Vincent Gaudreau, 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} Geneviève Giroux, pharmacienne en établissement de santé et pharmacienne communautaire

M. Bernard Keating, éthicien, professeur associé, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval

M^e Thérèse Leroux, professeure titulaire, Centre de recherche en droit public, Faculté de droit, Université de Montréal

D^r Jacques Morin, gériatre, chef du Département de gériatrie, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus)

M. Luc Poirier, pharmacien d'établissement, CHU de Québec – Université Laval

M. Daniel Reinharz, professeur, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

D^r Daniel Rizzo, médecin de famille, Médeclinique de la Capitale, Urgence CHU de Québec – Université Laval, professeur agrégé de médecine, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Geneviève Soucy, microbiologiste médicale et infectiologue, CHU de Québec – Université Laval (Hôpital de l'Enfant-Jésus et Hôpital du Saint-Sacrement)

Membre citoyen

M. Claude Roy

Spécialité des autres experts consultés : cardiologie, chirurgie, hématologie oncologique, pharmacie, pneumologie et radio-oncologie.

Déclaration de conflits d'intérêts

Les auteurs de cet état des connaissances déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de cet état des connaissances.

La lectrice externe déclare n'avoir aucun conflit d'intérêt

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	V
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	IX
INTRODUCTION	1
1. MÉTHODOLOGIE	3
1.1. Question de recherche	3
1.2. Stratégie de repérage d'information scientifique	3
1.3. Critères de sélection des publications	4
1.4. Sélection des publications	4
1.5. Appréciation des publications	5
1.6. Extraction de l'information	5
1.7. Analyse et synthèse des données	5
1.8. Validation par les pairs	5
2. RÉSULTATS	6
2.1. Description des études repérées	6
2.2. Efficacité du palivizumab en prophylaxie comparativement à l'administration d'un placébo ou à l'absence de prophylaxie	7
3. DISCUSSION	35
3.1. Principaux constats résultant de l'examen critique de la littérature	35
3.2. Forces et limites	48
CONCLUSION	51
RÉFÉRENCES	52
ANNEXE A STRATÉGIE DE REPÉRAGE D'INFORMATION SCIENTIFIQUE	59
ANNEXE B SÉLECTION DES PUBLICATIONS	61
ANNEXE C LISTE ET CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES INCLUSES	65
ANNEXE D ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE DES PUBLICATIONS	70
ANNEXE E TRAITEMENT DES COMMENTAIRES DE LA LECTRICE EXTERNE	75

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Critères d'inclusion des publications	4
Tableau 2. Critères d'exclusion des publications.....	4
Tableau 3. Efficacité du palivizumab dans la population mixte comparativement au placebo ou à aucune prophylaxie	18
Tableau 4. Efficacité du palivizumab chez les enfants souffrant d'une maladie pulmonaire comparativement à aucune prophylaxie	27
Tableau 5. Efficacité du palivizumab chez les enfants atteints de fibrose kystique comparativement à aucune prophylaxie	30
Tableau 6. Efficacité du palivizumab chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale avec conséquences hémodynamiques significatives comparativement à aucune prophylaxie	33
Tableau 7. Efficacité du palivizumab chez les enfants prématurés avec une hernie diaphragmatique congénitale comparativement à aucune prophylaxie.....	34
Tableau C1. Caractéristiques des études observationnelles sur l'efficacité du palivizumab comparativement à aucune prophylaxie	65
Tableau C2. Caractéristiques de l'essai clinique à répartition aléatoire sur l'efficacité du palivizumab comparativement au placebo	69
Tableau D1. Évaluation de la qualité méthodologique des études de cohortes selon la grille CASP-cohorte	70
Tableau D2. Évaluation de la qualité méthodologique des études cas-témoins selon la grille CASP	73
Tableau D3. Évaluation de la qualité méthodologique des essais cliniques à répartition aléatoire selon la grille CASP	74

LISTE DES FIGURES

Figure B1. Diagramme de flux (période de janvier 2016 à avril 2019)	61
---	----

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 de l'administration du palivizumab aux 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 (2020-2021) d'infection par le virus respiratoire syncytial (VRS).

Méthodologie

Une mise à jour de la revue systématique de la littérature publiée par l'INESSS en 2016, qui décrivait l'efficacité du palivizumab en prophylaxie sur la diminution des complications associées au VRS chez l'enfant comparativement à l'administration d'un placebo, à l'absence de prophylaxie ou à un autre type de prophylaxie, a été effectuée.

La recherche documentaire a été faite dans plusieurs bases de données, soit MEDLINE (PubMed), Embase (Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews et Health Technology Assessment, et elle a couvert la période allant de janvier 2016 à avril 2019. 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 par rapport aux hospitalisations, à la durée des séjours à l'hôpital, aux séjours aux soins intensifs, au recours à l'oxygénothérapie (ventilation mécanique), aux séquelles à long terme (respiration sifflante, asthme) ou à la mortalité. La première et la deuxième sélection des articles répertoriés lors de la recherche d'information scientifique ont été effectuées de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. L'extraction des données a été réalisée par un professionnel scientifique et les données ont été validées par un deuxième professionnel scientifique. La qualité méthodologique des études a été évaluée grâce à l'outil CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) pour 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

Aucune étude 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 ou du syndrome de Down dans une population exclusivement composée de prématurés atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né ou de dysplasie bronchopulmonaire, d'enfants qui présentaient un trouble neuromusculaire grave affectant la fonction respiratoire, qui présentaient une anomalie des voies aériennes supérieures affectant la fonction respiratoire ou issus d'une naissance multiple en santé dont le jumeau était admissible au palivizumab.

Population mixte

Une étude de cohorte rétrospective suggère un effet protecteur du palivizumab comparativement à l'absence de prophylaxie, à court terme, mais non à long terme, contre la survenue d'épisodes de respiration sifflante chez des enfants âgés de 7 à 10 ans et nés avant la 29^e semaine de grossesse (SG).

Une diminution du nombre des hospitalisations dues au VRS ainsi que de la durée qui y est associée a été observée dans deux études de cohortes rétrospectives chez des enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG qui avaient été exposés au palivizumab comparativement aux non-exposés à la prophylaxie. Toutefois, les résultats n'étaient statistiquement significatifs que dans une seule publication pour les hospitalisations dues au VRS. Le séjour dans une unité de soins intensifs, le recours à la ventilation mécanique ou à l'oxygénothérapie (et la durée respective de ces résultats d'intérêt) étaient similaires entre les groupes exposés et non exposés au palivizumab.

L'effet protecteur du palivizumab comparativement à l'absence de prophylaxie contre les hospitalisations dues au VRS n'a pas été montré dans la seule étude de cohorte rétrospective sélectionnée qui avait inclus des enfants nés entre la 29^e et la 35^e SG.

Une publication dont les participants étaient nés entre la 29^e et la 36^e SG a été recensée. Celle-ci indique une diminution du nombre des hospitalisations dues au VRS, qui était associée à l'exposition au palivizumab chez les enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG. La prise en considération de l'adhésion au traitement suggère que cette diminution était surtout attribuée aux enfants qui avaient reçu entre 80 et 100 % de la dose totale administrée. Par contre, en comparaison avec l'absence de prophylaxie, le palivizumab n'a pas démontré d'effet protecteur contre les hospitalisations chez les enfants nés entre la 33^e et la 36^e SG.

Dans le seul ECRA sélectionné, le palivizumab donné en prophylaxie était associé à une réduction du risque d'avoir une respiration sifflante chez un enfant né entre la 32^e et la 35^e SG, qui avait entre 1 et 3 ans. Cette étude a aussi conclu que ce traitement comparé à l'absence de prophylaxie préviendrait la survenue de l'asthme lorsque celui-ci était rapporté par le parent, mais non lorsqu'il était basé sur un diagnostic médical.

Selon les résultats de l'unique étude retenue consacrée aux enfants nés entre la 33^e et la 35^e SG et âgés de 6 ans au moment de l'évaluation, la prophylaxie préviendrait de manière significative la respiration sifflante récurrente dans la population totale de l'étude et dans la sous-population destinée à évaluer l'asthme atopique. En particulier, cette réduction du risque associée au palivizumab était statistiquement significative dans la strate des enfants avec une histoire familiale d'allergie. Par contre, la prophylaxie n'aurait pas d'effet sur la survenue de l'asthme d'après cette étude.

Parmi les deux études retenues, qui ont inclus des enfants nés prématurément ou à terme, qui remplissaient les critères d'admissibilité au palivizumab et qui traitaient des hospitalisations dues au VRS, une seule suggère que le palivizumab serait efficace pour prévenir les hospitalisations et les admissions dans une unité de soins intensifs en raison du VRS. Une autre étude, qui n'avait inclus que des enfants hospitalisés pour une

bronchiolite due au VRS, a rapporté des complications plus importantes après l'hospitalisation chez les enfants qui étaient admissibles au palivizumab, mais qui ne l'avaient pas reçu, par rapport à ceux qui l'avaient reçu ou ceux qui n'étaient pas admissibles. Cependant, aucune conclusion définitive ne peut être tirée de cette étude en ce qui a trait à la prophylaxie au palivizumab étant donné le nombre très faible d'enfants des sous-groupes admissibles à recevoir la prophylaxie. Une seule étude de cohorte rétrospective a évalué l'effet du palivizumab sur la survenue d'une respiration sifflante et d'asthme en incluant des enfants prématurés et nés à terme, tous n'ayant pas de maladie chronique. La présence d'épisodes de respiration sifflante et d'asthme était diminuée significativement chez les enfants exposés comparativement aux non-exposés. Une autre étude, qui ne s'est intéressée qu'à la survenue de l'asthme en tenant compte de l'adhésion au traitement, n'a pas trouvé d'association entre l'exposition au palivizumab et la survenue de l'asthme.

Enfants atteints d'une maladie pulmonaire

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les enfants exposés au palivizumab et ceux non exposés quant à la survenue d'une hospitalisation due au VRS, à la durée du séjour et à l'admission aux soins intensifs dans la seule étude de cohorte rétrospective qui comprenait des enfants atteints d'une maladie pulmonaire interstitielle. Une autre étude dans laquelle certains des participants avaient une maladie pulmonaire chronique ne rapporte pas non plus d'effet protecteur du palivizumab contre les hospitalisations attribuables au VRS pour ce type de patients.

Enfants atteints de fibrose kystique

Dans les deux études de cohortes rétrospectives, les enfants atteints de fibrose kystique exposés au palivizumab avaient moins de risques d'être hospitalisés à cause du VRS, et la durée des hospitalisations en raison du VRS était plus courte, le cas échéant. Cependant, les résultats concernant la survenue de l'hospitalisation étaient significatifs dans une étude, et ceux portant sur la durée dans l'autre. Aucune différence significative entre les enfants exposés à la prophylaxie et ceux qui ne l'étaient pas n'a été trouvée pour ce qui est des complications pendant les hospitalisations attribuables au VRS – séjour aux soins intensifs, recours de la ventilation mécanique et durée respective.

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

Les résultats d'une étude de cohorte rétrospective indiquent que les enfants souffrant d'une cardiopathie congénitale aux conséquences hémodynamiques significatives (CCChs) et exposés au palivizumab auraient moins de risques d'être hospitalisés à cause du VRS comparativement à ceux qui ne seraient pas exposés – diminution du risque statistiquement significative pour toute la cohorte et dans le sous-groupe avec une cardiopathie cyanogène. Une autre étude dont certains des participants pouvaient aussi avoir une maladie chronique en plus d'une CCChs n'a pas appuyé ce constat.

Enfants atteints d'une hernie diaphragmatique congénitale

Une augmentation non statistiquement significative du risque d'être hospitalisé après une réadmission en raison du VRS et d'être à nouveau hospitalisé à cause d'une respiration sifflante chez les enfants atteints d'une hernie diaphragmatique congénitale et exposés au palivizumab comparativement aux non-exposés a été observée dans la seule publication retenue (cohorte rétrospective).

Enfants résidant dans les collectivités éloignées

Un seul document, publié par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), a porté sur la population du Nunavik. Compte tenu de la petite taille de la population ciblée et de la variabilité intrinsèque aux saisons du VRS, les auteurs ont conclu que les résultats n'étaient pas suffisants pour évaluer l'impact en matière de fardeau engendré par les hospitalisations attribuables au VRS.

Conclusion

Les nouvelles données vont dans le sens d'un effet protecteur du palivizumab concernant les hospitalisations en raison du VRS, en particulier pour les enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG et ceux qui ont une cardiopathie congénitale avec des conséquences hémodynamiques significatives. De plus, les études récentes semblent corroborer l'efficacité du palivizumab pour prévenir à court terme les épisodes de respiration sifflante chez les enfants nés entre la 32^e et la 35^e SG et entre la 33^e et la 35^e SG. Par contre, la prophylaxie n'aurait pas d'impact sur le développement de l'asthme, quelle que soit la population d'enfants considérée (prématurés, avec ou sans maladie sous-jacente). Cependant, compte tenu des limites et différences entre les études observationnelles examinées, d'autres recherches avec des devis plus robustes (p. ex. ECRA, méta-analyse) sont requises pour confirmer ces constats. Parmi les nouvelles données publiées, certaines tendent vers un effet bénéfique du palivizumab chez les enfants atteints de fibrose kystique mais d'autres études sont nécessaires pour appuyer cette observation. L'efficacité du palivizumab dans certaines populations, dont les enfants avec une maladie pulmonaire chronique, une maladie pulmonaire interstitielle, une hernie diaphragmatique congénitale et ceux résidant dans des communautés éloignées, demeure trop peu documentée pour pouvoir en tirer des conclusions définitives. De plus, les données proviennent d'études avec plusieurs limites méthodologiques. Enfin, contrairement à la revue systématique publiée en 2016, aucune nouvelle étude n'a été recensée concernant l'efficacité du palivizumab en prophylaxie comparativement à un placebo ou à l'absence de prophylaxie, portant sur les enfants atteints du syndrome de Down ou n'ayant inclus que des populations exclusivement composées de prématurés atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né ou de dysplasie bronchopulmonaire.

SUMMARY

Update of the systematic review of the effects of palivizumab prophylaxis on reducing complications associated with respiratory syncytial virus infections in children

Introduction

The Ministère de la Santé et des Services sociaux asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux to reevaluate the criteria for administering palivizumab to children. This reevaluation will enable Héma-Québec to update its circular and the related forms for the next respiratory syncytial virus (RSV) infection season (2020-2021).

Methodology

An update was carried out of the systematic literature review published by INESSS in 2016, which described the effectiveness of palivizumab administered prophylactically in reducing RSV-associated complications in 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), and the Cochrane Database of Systematic Reviews and Health Technology Assessment, and covered the period from January 2016 to April 2019. In addition, the bibliographies of the selected publications were examined. A grey literature search was conducted using the Google Scholar search engine. The effectiveness of palivizumab had to have been measured in terms of hospitalizations, the length of hospital stay, intensive care stays, the use of oxygen therapy (mechanical ventilation), long-term sequelae (wheezing or asthma) or mortality. The first and second selection of articles identified by the scientific data search were carried out independently by two scientific professionals. The data were extracted by one scientific professional and validated by another. The studies' methodological quality was assessed using the Critical Appraisal Skills Programme (CASP) tool for randomized clinical trials (RCTs) and observational studies. The results were summarized in the form of an analytical narrative synthesis.

Results

No study on the effectiveness of palivizumab prophylaxis compared to the administration of placebo or no prophylaxis was identified for immunosuppressed children or children with a metabolic disorder or Down syndrome in a population consisting exclusively of premature infants with chronic lung disease of the newborn or bronchopulmonary dysplasia, or of children with a serious neuromuscular disorder affecting respiratory function, with upper airway abnormalities affecting respiratory function or from a healthy multiple birth whose twin was eligible for palivizumab.

Mixed population

A retrospective cohort study suggests that palivizumab has a protective effect, compared to no prophylaxis, in the short term but not in the long-term against the occurrence of wheezing episodes in children 7 to 10 years of age born before 29 weeks' gestation (WG).

A decrease in the number and duration of RSV hospitalizations was observed in two retrospective cohort studies involving children born between 29 and 32 WG who had been exposed to palivizumab compared to those had not been exposed to prophylaxis. However, the results were statistically significant for RSV hospitalizations in only one publication. The intensive care unit stay and the use of mechanical ventilation or oxygen therapy (and the respective duration of these outcomes of interest) were similar between the groups that had or had not been exposed to palivizumab.

The protective effect of palivizumab compared to no prophylaxis against RSV hospitalizations was not demonstrated in the only selected retrospective cohort study that included children born between 29 and 35 WG.

One publication where the participants had been born between 29 and 36 WG was identified. It reports a decrease in the number of RSV hospitalizations, which was associated with palivizumab exposure in children born between 29 and 32 WG. When treatment adherence is taken into consideration, it appears that this decrease was attributable mainly to children who had received between 80% and 100% of the total administered dose. However, compared to no prophylaxis, palivizumab was not shown to have a protective effect against hospitalizations in children born between 33 and 36 WG.

In the only RCT selected, palivizumab prophylaxis was associated with a lower risk of wheezing in children aged 1 to 3 years who had been born between 32 and 35 WG. This study also concluded that, compared to no prophylaxis, this treatment prevents the occurrence of parent-reported asthma, but not medically diagnosed asthma.

The results of the only study selected involving children born between 33 and 35 WG and who were 6 years of age at the time of the evaluation suggest that prophylaxis significantly prevented recurrent wheezing in the total study population and in the subpopulation designated for assessing atopic asthma. In particular, this risk reduction associated with palivizumab was statistically significant in the stratum of children with a family history of allergy. However according to this study, prophylaxis has no effect on the onset of asthma.

Only one of the two studies selected, which included children born prematurely or at term and who met the eligibility criteria for palivizumab, and which looked at RSV hospitalizations, suggests that palivizumab is effective in preventing hospitalizations and intensive care unit admissions due to RSV. Another study, which only involved children hospitalized for RSV bronchiolitis, reported more-serious post-hospital complications in those who were eligible for palivizumab but who had not received it compared to those who had received it or those who were not eligible. However, no definitive conclusions can be drawn from this study with respect to palivizumab prophylaxis because of the very

small number of children in the subgroups eligible for prophylaxis. A single retrospective cohort study has evaluated the effect of palivizumab on the occurrence of wheezing and asthma by including premature and term infants, none of whom had a chronic illness. The occurrence of wheezing and asthmatic episodes decreased significantly in the exposed infants compared to the unexposed ones. Another study, which only looked at the occurrence of asthma in relation to therapeutic adherence, found no association between palivizumab exposure and the occurrence of asthma.

Children with lung disease

No statistically significant differences were observed between children exposed to palivizumab and those who were not in terms of the occurrence of an RSV hospitalization, the length of stay and admission to intensive care in the only retrospective cohort study that included children with interstitial lung disease. Another study, in which some of the participants had a chronic lung disease, also did not report a protective effect of palivizumab against RSV hospitalizations for this type of patient.

Children with cystic fibrosis

In both retrospective cohort studies, the children with cystic fibrosis exposed to palivizumab were less likely to be hospitalized because of RSV, and the length of the RSV hospitalizations, if any, was shorter. However, the results concerning the occurrence of hospitalization were significant in one of these studies and those concerning duration in the other. No significant differences between the children exposed to prophylaxis and those who were not were found with regard to complications during RSV hospitalizations: intensive care stay, the use of mechanical ventilation and their respective durations.

Children with hemodynamically significant congenital heart disease

The results of a retrospective cohort study indicate that children with hemodynamically significant congenital heart disease (HSCHD) exposed to palivizumab are less likely to be hospitalized because of RSV than those who are not exposed. There was a statistically significant risk reduction for the entire cohort and in the subgroup with cyanotic heart disease. Another study, in which some of the participants may have also had a chronic disease in addition to HSCHD, did not support this finding.

Children with congenital diaphragmatic hernia

A non-statistically significant increase in the risk of being hospitalized after readmission because of RSV and of being hospitalized again for wheezing in children with congenital diaphragmatic hernia exposed to palivizumab compared to unexposed children was observed in the only publication selected (retrospective cohort).

Children living in remote communities

A single document, published by the Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), focused on the population in Nunavik. Given the small size of the target population and the inherent seasonal variability of RSV, the authors concluded that the

results were not sufficient to assess the impact regarding the burden of RSV hospitalizations.

Conclusion

The new data support a protective effect of palivizumab on RSV hospitalizations, particularly in children born between 29 and 32 WG and those with hemodynamically significant congenital heart disease. In addition, recent studies appear to corroborate the effectiveness of palivizumab in preventing, in the short term, wheezing episodes in children born between 32 and 35 WG and between 33 and 35 WG. On the other hand, prophylaxis does not appear to have an impact on the development of asthma, regardless of the pediatric population considered (preterm infants, with or without underlying disease). However, given the limitations and the differences between the observational studies examined, further research with more robust designs (e.g., RCTs, meta-analysis) is required to confirm these findings. Some of the new data published point to a beneficial effect of palivizumab in children with cystic fibrosis, but further studies are needed to support this observation. The effectiveness of palivizumab in certain populations, including children with a chronic lung disease, interstitial lung disease or congenital diaphragmatic hernia and those living in remote communities, is too poorly documented to draw any definitive conclusions. In addition, the data are from studies with many methodological limitations. Lastly, unlike the systematic review published in 2016, no new studies were identified regarding the effectiveness of palivizumab prophylaxis compared to placebo or no prophylaxis in children with Down syndrome or who were included only in populations consisting exclusively of premature infants with chronic lung disease of the newborn or bronchopulmonary dysplasia.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

API	<i>Asthma Predictive Index</i>
CARESS	<i>Canadian RSV Evaluation Study of Palivizumab</i>
CASP	<i>Critical Appraisal Skills Programme</i>
CCChs	Cardiopathie congénitale avec des conséquences hémodynamiques significatives
ECRA	Essai clinique à répartition aléatoire
EIA	<i>Enzyme immunoassays</i>
ELISA	Dosage immuno-enzymatique (de l'anglais <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EP	Efficacité du palivizumab
FK	Fibrose kystique
IC	Intervalle de confiance
ICD	Classement international des maladies (de l'anglais <i>International classification of diseases</i>)
Ig IV	Immunoglobuline intraveineuse
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
mAPI	<i>Modified Asthma Predictive Index</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
MPC	Maladie pulmonaire chronique
PCR	Réaction en chaîne de la polymérase (de l'anglais <i>polymerase chain reaction</i>)
RC	Rapport de cotes
RCps	Rapport de cotes ajusté en fonction du score de propension
RR	Risque relatif
RRI	Rapport de risque instantané
RRR	Réduction du risque relatif
RS	Revue systématique
RTI	Ratio de taux d'incidence
RT-PCR	Réaction en chaîne par polymérase après transcriptase (de l'anglais <i>Reverse transcriptase amplification - Polymerase chain</i>)
SG	Semaine de grossesse
s. o.	Sans objet
VRS	Virus respiratoire syncytial

INTRODUCTION

Problématique

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 2016, l'INESSS a procédé à la réévaluation des critères d'utilisation du palivizumab et il a publié ses recommandations pour la saison 2016-2017. Ainsi, les populations admissibles à recevoir cette prophylaxie sont les suivantes :

- Les bébés nés à moins de 33 semaines de grossesse et âgés de moins de 6 mois au moment du début de la saison du VRS;
- Les bébés nés à terme ou près du terme, âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né définie par un besoin d'oxygénothérapie à la naissance ou qui a persisté en raison d'une atteinte pulmonaire chronique autre que celles désignées dans les autres critères;

ou

les bébés prématurés, âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteints de dysplasie bronchopulmonaire définie par un besoin d'oxygénothérapie peu après la naissance et qui persiste jusqu'à au moins 28 jours de vie et jusqu'à un âge gestationnel d'au moins 36 semaines, et ce, en présence d'antécédents caractéristiques de la maladie;

et

qui ont eu un besoin persistant d'oxygénothérapie dans les 6 mois qui précèdent le début de la saison du VRS ou qui en ont besoin durant 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 significatif;
- 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 (le diagnostic doit être fourni sur demande);
- Les enfants âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, chez qui l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante en raison d'une anomalie congénitale des voies aériennes supérieures (le diagnostic doit être fourni sur demande);

- Les enfants âgés de moins de 12 mois au moment du 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, qui ont subi une greffe de moelle osseuse, de cellules souches ou d'un organe solide (cœur, foie ou poumon) dans les 6 mois qui précèdent la saison du VRS ou pendant la saison du VRS;
- Les enfants nés à 36 semaines de grossesse ou moins et âgés de moins de 6 mois au moment du début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik;
- Les enfants nés à terme âgés de moins de 3 mois au début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik.

Contexte de l'amorce des travaux

Pour 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, l'INESSS a reçu le mandat de formuler des recommandations sur les critères de l'administration du palivizumab aux enfants en vue de la saison 2020-2021. Cette réévaluation permettra au MSSS de transmettre les critères révisés à Héma-Québec qui à son tour mettra à jour sa circulaire et les formulaires qui s'y rattachent pour la nouvelle saison.

L'objectif du présent projet est d'effectuer une mise à jour 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 concernant les critères d'utilisation de ce type de prophylaxie.

1. MÉTHODOLOGIE

La revue de la littérature scientifique a été menée dans le respect des normes de l'INESSS sur la méthode des revues systématiques [INESSS, 2013].

1.1. Question 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 de recherche : 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 repérage d'information scientifique

La stratégie de recherche de l'information est identique à celle appliquée dans le rapport publié en 2016 concernant l'effet du palivizumab en prophylaxie sur la diminution des complications associées au VRS chez les enfants [INESSS, 2016], sauf qu'elle a couvert la période allant de janvier 2016 à avril 2019 et que le critère d'exclusion portant sur le nombre minimal de participants recrutés a été supprimé (moins de 30 dans chaque groupe pour le suivi à court terme et moins de 1 000 pour une analyse à long terme). Cette stratégie de repérage d'information scientifique a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Dans le but 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), EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment et NHS Economic Evaluation Database). Une recherche de la littérature grise a été faite en consultant les sites Web 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 sites ClinicalTrials.gov et celui de l'International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (WHO) ont aussi été vérifiés. Les bibliographies des publications retenues ont également été consultées pour 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 à l'annexe A de ce rapport.

1.3. Critères de sélection des publications

Tableau 1. Critères d'inclusion des publications

Critères d'inclusion	
POPULATION	Enfants de moins de 18 ans
INTERVENTION	Palivizumab en prophylaxie
COMPARATEUR	Placébo Absence de prophylaxie
RÉSULTATS	• Hospitalisation due au VRS • Durée du séjour à l'hôpital en raison du VRS • Séjour aux soins intensifs en raison du VRS • Durée du séjour aux soins intensifs en raison du 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) • Mortalité
TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE	• Revue systématique comportant ou non une méta-analyse • Essai clinique à répartition aléatoire (ECRA) • Étude observationnelle (étude de cohorte et étude cas-témoins)
LANGUE	Français et anglais
DATE DE PUBLICATION	1 ^{er} janvier 2016 à avril 2019

Tableau 2. Critères d'exclusion des publications

Critères d'exclusion	
TYPE DE POPULATION	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

1.4. Sélection des publications

La première sélection des articles que la recherche d'information scientifique a permis de répertorier a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques, 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 deux professionnels scientifiques. Les divergences d'opinions ont été éliminées en considérant l'avis de la coordonnatrice scientifique (voir le diagramme de flux à l'annexe B).

1.5. Appréciation des publications

L'appréciation des publications retenues a été faite de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à l'aide de l'outil CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) créé pour évaluer la qualité des ECRA, études de cohortes et études cas-témoins [CASP, 2018]. Les désaccords ont été réglés par consensus.

1.6. Extraction de l'information

L'information a été extraite par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques études pour en assurer la validité. Les données extraites ont été validées par un autre professionnel scientifique. Pour pallier le manque de détails pertinents à l'analyse dans certaines études, l'auteur principal de chacune de ces études a été contacté [Oz-Alcalay *et al.*, 2019; Bjornson *et al.*, 2018; Igde *et al.*, 2018; Blake *et al.*, 2017; Carroll *et al.*, 2017; Mochizuki *et al.*, 2017; Newby et Sorokan, 2017; Benoist *et al.*, 2016; Drummond *et al.*, 2016; Prais *et al.*, 2016, Scheltema *et al.*, 2018].

1.7. Analyse et synthèse des données

Les données extraites des documents retenus ont été résumées 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, de médiane ou de proportions, de risque relatif (RR), de rapport de cotes (RC), de réduction du risque relatif (RRR), de ratio des taux d'incidence (RTI) et d'efficacité du palivizumab (EP). Lorsqu'aucune mesure d'association n'était indiquée, le RR ou le RC et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ont été calculés. Pour ce faire, le logiciel Epibasic a été utilisé (<https://ph.medarbejdere.au.dk/undervisning-og-uddannelse/software/>).

1.8. Validation par les pairs

Le rapport préliminaire des résultats a été soumis à une lectrice externe (9 autres lecteurs potentiels ont été contactés mais ont décliné cette invitation). Les commentaires de cette lectrice ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés, le cas échéant, dans le rapport final.

2. RÉSULTATS

2.1. Description des études repérées

La recherche d'information scientifique a permis de repérer 399 documents dont 18 ont été retenus, à savoir :

- 1 ECRA [Scheltema *et al.*, 2018a];
- 17 études observationnelles [Bar-Yoseph *et al.*, 2019; Oz-Alcalay *et al.*, 2019; Priante *et al.*, 2019; Bjornson *et al.*, 2018; Chiu *et al.*, 2018; Igde *et al.*, 2018; Anderson *et al.*, 2017; Blake *et al.*, 2017; Carroll *et al.*, 2017; Cetinkaya *et al.*, 2017; Mochizuki *et al.*, 2017; Resch *et al.*, 2017; Benoist *et al.*, 2016; Drummond *et al.*, 2016; Farber *et al.*, 2016; Groves *et al.*, 2016; Prais *et al.*, 2016].

La recherche d'information scientifique n'a permis de recenser aucune revue systématique avec ou sans méta-analyse contenant de nouveaux résultats pertinents pour la présente revue systématique. De plus, aucun ECRA, aucune étude de cohorte 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, atteints du syndrome de Down, dont la population était exclusivement composée de prématurés atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né ou de dysplasie bronchopulmonaire, d'enfants qui présentaient un trouble neuromusculaire grave affectant la fonction respiratoire, qui présentaient une anomalie des voies aériennes supérieures affectant la fonction respiratoire ou issus d'une naissance multiple en santé dont le jumeau était admissible au palivizumab n'ont été trouvés suivant la recherche effectuée.

Le processus de sélection des documents (diagramme de flux), les résultats des évaluations de la qualité méthodologique, la liste des documents exclus ainsi que les raisons de leur exclusion sont présentés dans les annexes complémentaires du rapport. Les caractéristiques des documents inclus sont décrites à l'annexe C du présent rapport.

2.1.1. Essai clinique à répartition aléatoire

Un seul ECRA remplissait les critères de sélection de la présente revue systématique [Scheltema *et al.*, 2018a]. Il avait pour objectif de comparer l'efficacité du palivizumab pour prévenir la survenue d'une respiration sifflante et de l'asthme chez des enfants nés entre 32 et 35 semaines (+ 6 jours) de grossesse et qui n'étaient pas atteints de maladie pulmonaire chronique du nouveau-né (*healthy preterm infants*, selon les auteurs) comparativement à un placebo.

2.1.2. Études observationnelles

Dans les 17 études observationnelles, la qualité méthodologique était compromise par la présence de plusieurs biais [Bar-Yoseph *et al.*, 2019; Oz-Alcalay *et al.*, 2019; Priante *et*

al., 2019; Bjornson *et al.*, 2018; Chiu *et al.*, 2018; Igde *et al.*, 2018; Anderson *et al.*, 2017; Blake *et al.*, 2017; Carroll *et al.*, 2017; Cetinkaya *et al.*, 2017; Mochizuki *et al.*, 2017; Resch *et al.*, 2017; Benoist *et al.*, 2016; Drummond *et al.*, 2016; Farber *et al.*, 2016; Groves *et al.*, 2016; Prais *et al.*, 2016]. Certaines d'entre elles indiquaient la présence de conflits d'intérêts avec l'industrie [Oz-Alcalay *et al.*, 2019; Priante *et al.*, 2019; Bjornson *et al.*, 2018; Anderson *et al.*, 2017; Blake *et al.*, 2017; Carroll *et al.*, 2017; Mochizuki *et al.*, 2017; Resch *et al.*, 2017; Farber *et al.*, 2016; Prais *et al.*, 2016]. Les caractéristiques de ces études sont présentées à l'annexe C de ce document.

Au total, 15 études de cohortes rétrospectives [Bar-Yoseph *et al.*, 2019; Oz-Alcalay *et al.*, 2019; Priante *et al.*, 2019; Bjornson *et al.*, 2018; Chiu *et al.*, 2018; Igde *et al.*, 2018; Blake *et al.*, 2017; Carroll *et al.*, 2017; Cetinkaya *et al.*, 2017; Resch *et al.*, 2017; Benoist *et al.*, 2016; Drummond *et al.*, 2016; Farber *et al.*, 2016; Groves *et al.*, 2016; Prais *et al.*, 2016] et 2 études cas-témoins ont été recensées [Anderson *et al.*, 2017; Mochizuki *et al.*, 2017]. L'étude de Mochizuki, publiée en 2017, a fait l'objet de la publication d'un erratum dont les résultats ont été considérés pour la présente revue systématique (cet erratum n'a pas compté comme une citation supplémentaire) [Mochizuki, 2018].

La majorité des études observationnelles recensées portaient sur des enfants prématurés issus d'une population mixte telle que définie dans la section suivante [Bar-Yoseph *et al.*, 2019; Oz-Alcalay *et al.*, 2019; Priante *et al.*, 2019; Igde *et al.*, 2018; Mochizuki, 2018; Scheltema *et al.*, 2018a; Anderson *et al.*, 2017; Blake *et al.*, 2017; Carroll *et al.*, 2017; Cetinkaya *et al.*, 2017; Mochizuki *et al.*, 2017; Resch *et al.*, 2017; Farber *et al.*, 2016; Prais *et al.*, 2016].

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

Cette section contient toutes les études dont les participants pouvaient avoir été recrutés selon une catégorie d'âge gestationnel, leur admissibilité à recevoir la prophylaxie, la présence de maladies sous-jacentes ou le fait qu'ils étaient jugés « en santé », c'est-à-dire sans maladie chronique ou autre condition particulière même s'ils étaient nés prématurément. Les résultats de certaines de ces études proviennent d'analyses stratifiées selon les différentes sous-populations distinguées ou en combinant tous les individus indépendamment de leur condition ou âge gestationnel.

Ainsi, la recherche d'information a permis de recenser 1 ECRA et 13 études observationnelles :

- Enfants nés avant 29 semaines de grossesse (SG) : 1 étude de cohorte rétrospective [Prais *et al.*, 2016];
- Enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG : 3 études de cohortes rétrospectives [Bar-Yoseph *et al.*, 2019; Blake *et al.*, 2017; Resch *et al.*, 2017];

- Enfants nés entre la 29^e et la 35^e SG : 1 étude de cohorte rétrospective [Priante *et al.*, 2019];
- Enfants nés entre la 29^e et la 36^e SG : 1 étude de cohorte rétrospective avec stratification des résultats en 2 strates : 29-32 SG et 33-36 SG [Farber *et al.*, 2016];
- Enfants nés entre la 32^e et la 35^e SG : 1 ECRA [Scheltema *et al.*, 2018a];
- Enfants nés entre la 33^e et la 35^e SG : 1 étude cas-témoins [Mochizuki *et al.*, 2017];
- Enfants admissibles à recevoir le palivizumab (prématurés ou non prématurés, mais qui remplissent les critères d'admissibilité) : 5 études observationnelles soit 1 étude cas-témoins [Anderson *et al.*, 2017] et 4 études de cohortes rétrospectives [Oz-Alcalay *et al.*, 2019; Igde *et al.*, 2018; Carroll *et al.*, 2017; Cetinkaya *et al.*, 2017];
 - Dans l'étude réalisée par Cetinkaya et ses collaborateurs [2017], les résultats sont stratifiés selon l'âge gestationnel et ils sont présentés selon que les enfants avaient un âge gestationnel $\leq 28^{\text{e}}$ SG; entre la 29^e et la 32^e SG; entre la 33^e et la 35^e SG et $> 35^{\text{e}}$ SG.

Seule 1 étude sur les 13 retenues [Scheltema *et al.*, 2018a] a eu recours à un placebo pour le groupe de comparaison. Les autres ont comparé le palivizumab à l'absence de prophylaxie.

Tous les résultats d'intérêt issus des études portant sur la population mixte sont présentés dans le tableau 3.

2.2.1.1. Hospitalisation en raison du VRS

Enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG

L'étude américaine de Blake et ses collaborateurs [2017] concerne les enfants prématurés nés entre la 29^e et à moins de la 32^e SG, entre 2012 et 2016. Dans cette étude, une diminution non statistiquement significative du risque d'hospitalisation en raison du VRS dans le groupe exposé au palivizumab comparativement au groupe non exposé est observée (RR = 0,19; IC à 95 % : 0,03 à 1,27); $p = 0,09$).

Resch et ses collaborateurs [2017] ont inclus dans leur étude de cohorte rétrospective des enfants autrichiens dont l'âge gestationnel était compris entre la 29^e SG et la 32^e SG (+ 6 jours) et qui ont été suivis pendant au moins 2 ans, y inclus 2 saisons de VRS consécutives. En ce qui a trait aux hospitalisations en raison du VRS, les auteurs ont combiné les participants dont l'infection au VRS des voies respiratoires inférieures avait été prouvée (grâce à un test ELISA) à ceux qui avaient eu un diagnostic de bronchiolite survenue au cours de la saison du VRS, mais qui n'avaient pas été testés pour le VRS. Ainsi, 2 enfants exposés au palivizumab et 7 enfants non exposés étaient concernés. Les auteurs ont estimé que 70 % de ces participants étaient atteints du VRS. Au final, un enfant non testé qui avait reçu la prophylaxie et cinq enfants non testés qui ne l'avaient pas reçue et n'avaient pas été testés ont été inclus dans l'étude, soit 1/7 pour le groupe exposé et 5/25 pour le groupe non exposé. Une diminution statistiquement significative de 50 % de la cote de la probabilité d'hospitalisation a été constatée dans le groupe qui

avait reçu le palivizumab comparativement à celui qui ne l'avait pas eu (RC = 0,50; IC à 90 % : 0,26 à 0,98; p = 0,042). Deux hospitalisations concernaient un même patient, mais elles ont été traitées de manière indépendante.

Enfants nés entre la 29^e et la 35^e SG

Priante et ses collaborateurs [2019] ont mené une étude de cohorte rétrospective recrutant des enfants nés entre la 29^e et la 35^e SG au cours de deux saisons épidémiques consécutives (15 mars 2015-14 mars 2016 et 15 mars 2016-14 mars 2017). Il est à noter que ces deux périodes différaient quant aux critères d'admissibilité au palivizumab. Ainsi, la différence majeure concernait l'âge des bébés prématurés à savoir 32 semaines de grossesse et 6/7 jours lors de la saison 1 et de 29 semaines de grossesse et 6/7 jours lors de la saison 2. Seuls les nourrissons présentant des anomalies congénitales majeures autres qu'une cardiopathie congénitale significative sur le plan hémodynamique ont été exclus de l'étude. Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée, quant au risque d'être hospitalisé à cause du VRS, entre les enfants exposés au palivizumab et ceux non exposés, que ce soit dans la saison 1 ou la saison 2 (Saison 1 : RR = 1,17; IC 0,20 à 6,89; Saison 2 : RR = 0,32; IC 0,04 à 2,40; p = 0,27).

Enfants nés entre la 29^e et la 36^e SG

L'étude américaine de cohorte rétrospective de Farber et ses collaborateurs [2016] portait sur des enfants nés entre la 29^e et la 36^e SG et sans maladie chronique significative – maladie pulmonaire chronique du nouveau-né, hypertension pulmonaire, maladie congénitale cardiaque significative sur le plan hémodynamique. Les auteurs ont analysé les données selon deux strates : une première regroupant les enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG et une deuxième ceux entre la 33^e et la 36^e SG. Une diminution de la cote de la probabilité d'hospitalisation en raison du VRS chez les enfants qui avaient reçu le palivizumab en prophylaxie comparativement à ceux qui ne l'avaient pas reçu n'a été constatée que pour les enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG (RC = 0,61; IC 95 % : 0,38 à 0,97; p = 0,04) et non pour ceux nés entre la 33^e et la 36^e SG (RC = 1,09; IC 95 % : 0,69 à 1,73; p = 0,7). Il n'y avait pas de différence significative entre les enfants exposés et non exposés nés entre la 33^e et la 36^e SG. Farber et ses collaborateurs [2016] ont aussi regardé dans ces deux strates si l'hospitalisation en raison du VRS pouvait être liée à l'adhésion au traitement prophylactique (doses de palivizumab administrées : de 1 à 25 %, 30 % à 50 %, de 60 % à 67 % ou de 80 % à 100 %). Ils ont conclu que seuls ceux qui avaient reçu entre 80 à 100 % des doses recommandées et qui étaient nés entre la 29^e et la 32^e SG avaient une réduction significative de 70 % (au seuil de 5 %) de la cote de la probabilité d'hospitalisation en raison du VRS comparativement à ceux qui n'avaient reçu aucune prophylaxie (RC ajusté = 0,30; IC à 95 % : 0,12 à 0,78).

Enfants nés prématurément ou à terme (remplissant les critères d'admissibilité au palivizumab)

L'étude cas-témoins multicentrique conduite par Anderson et ses collaborateurs [2017] avait pour objectif d'évaluer l'efficacité du palivizumab chez des enfants de moins de

24 mois recrutés aux États-Unis et au Canada entre le 1^{er} novembre et le 30 avril de chacune des années comprises entre 2002 et 2006. Les cas étaient ceux qui avaient été hospitalisés pour une infection des voies respiratoires inférieures et dont le test était positif au VRS. Les témoins étaient ceux qui avaient aussi été hospitalisés pour une infection des voies respiratoires inférieures, mais dont le test était négatif au VRS. Considérant un modèle de régression logistique ajusté à l'aide d'un score de propension, les auteurs rapportent ainsi une efficacité de 58,0 % pour le palivizumab (IC à 95 % : 43,1 % à 69,0 %; $p < 0,0001$) en ce qui a trait à la prévention des hospitalisations attribuables au VRS lorsque tous les participants étaient inclus dans l'analyse. Cette efficacité était de 74,1 % pour le palivizumab (IC à 95 % : 56,2 % à 84,7 %) pour les enfants nés entre la 29^e et la 35^e SG avec un âge chronologique inférieur à 6 mois et sans maladie pulmonaire chronique ou cardiopathie congénitale avec des conséquences hémodynamiques significatives. Ce résultat n'a pas été reproduit pour les enfants nés avant la 29^e SG et âgés de moins de 6 mois (prévention des hospitalisations = 65,6 %; IC à 95 % : - 47,3 % à 92,2 %). Finalement, les auteurs ont rapporté un gain d'efficacité statistiquement significatif lorsque les analyses étaient stratifiées selon l'âge chronologique et non selon la semaine de grossesse à laquelle l'enfant était né (prévention des hospitalisations = 66,3 %; IC à 95 % : 34,4 % à 82,7 %; prévention des hospitalisations = 79,8 %; IC à 95 % : 57,5 % à 90,4 % pour la strate de ceux âgés de 3 à 6 mois).

Cetinkaya et ses collaborateurs [2017] ont réalisé une étude de cohorte rétrospective chez des enfants prématurés ($\leq 37^e$ SG) sans anomalies congénitales. Les résultats de cette étude n'indiquent aucune différence statistiquement significative entre les enfants exposés au palivizumab et ceux non exposés quant à la survenue d'une hospitalisation attribuable au VRS ($p > 0,05$). Parmi les 34 participants qui avaient été hospitalisés à cause du VRS, 6 étaient nés à 28 semaines de grossesse ou moins, 6 entre la 29^e et la 32^e SG, 13 entre la 33^e et la 35^e SG et 9 après la 35^e SG. La majorité (30/34; 88,2 %) n'avaient pas été exposés au palivizumab. Les 4 enfants qui y avaient été exposés étaient tous nés à la 28^e semaine de grossesse ou moins.

2.2.1.2. Durée du séjour à l'hôpital en raison du VRS

Enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG

Une diminution non statistiquement significative de la durée du séjour à l'hôpital a été observée dans l'étude de Blake et ses collaborateurs [2017] pour les enfants qui avaient reçu le palivizumab en prophylaxie en comparaison avec ceux qui n'avaient rien reçu (durée : 2 jours et 14,9 jours, respectivement; $p = 0,08$).

Resch et ses collaborateurs [2017] ne rapportent pas de différence statistiquement significative quant à la durée médiane du séjour à l'hôpital entre les enfants exposés et ceux non exposés au palivizumab et dont l'âge gestationnel était compris entre la 29^e SG et la 32^e SG (+ 6 jours). Celle-ci était de 8 jours pour les 2 groupes, avec une étendue de 4 à 15 jours pour les enfants qui avaient reçu la prophylaxie et de 1 à 21 jours pour les enfants non exposés au palivizumab ($p = 0,62$). Il est à noter que, pour ce résultat d'intérêt, les auteurs n'ont considéré que les enfants dont l'infection, et donc

l'hospitalisation, avait été prouvée comme étant attribuable au VRS. De plus, un participant a été hospitalisé à deux reprises. Ces hospitalisations ont été traitées par les auteurs comme concernant de deux individus distincts.

Enfants nés entre la 29^e et la 36^e SG

Lorsque la durée moyenne du séjour à l'hôpital en raison du VRS était calculée en ne tenant compte que des enfants qui avaient été hospitalisés, des résultats similaires ont été rapportés dans l'étude de Farber et de ses collaborateurs [2016] dans la strate des enfants exposés au palivizumab en prophylaxie et nés à un âge gestationnel compris entre la 29^e et la 32^e semaine comparativement à ceux non exposés (5,31 jours et 5,36 jours, respectivement; valeur de p non rapportée). Aucune donnée n'a été rapportée à ce propos dans la sous-population d'enfants nés entre la 33^e et la 36^e SG.

Enfants nés prématurément ou à terme (remplissant les critères d'admissibilité au palivizumab)

Oz-Alcalay et ses collaborateurs [2019] ont considéré, dans leur étude rétrospective, les enfants hospitalisés entre 2015 et 2016 pour une bronchiolite attribuable au VRS. Ils ont catégorisé leur échantillon en quatre groupes selon la présence de maladies sous-jacentes et l'admissibilité à la prophylaxie au palivizumab. Ils ont ainsi distingué un premier groupe sans maladie sous-jacente; un deuxième groupe de patients avec des maladies sous-jacentes mais non admissibles à la prophylaxie – déficience immunitaire, maladie pulmonaire chronique, maladie cardiaque congénitale, prématurité; un troisième groupe de patients avec des maladies sous-jacentes et admissibles pour recevoir le palivizumab, mais qui n'avaient pas été vaccinés avant d'être hospitalisés; un quatrième groupe de patients avec des maladies sous-jacentes et qui avaient reçu la prophylaxie avant d'être hospitalisés. Les auteurs ont comparé les quatre groupes et ont constaté que les enfants du groupe 3 (admissibles au palivizumab mais non exposés) avaient une durée d'hospitalisation plus longue (durée moyenne en jours $\pm$ écart-type = 8,7 $\pm$ 7,3 jours) comparativement aux groupes 1 et 2 non exposés et non admissibles à recevoir la prophylaxie et au groupe 4 exposé (durée moyenne en jours $\pm$ écart-type = 5 ($\pm$ 2,2); 6,7 ($\pm$ 5,4); 4 ($\pm$ 1,4); respectivement) ($p < 0,001$).

2.2.1.3. Séjour dans une unité de soins intensifs en raison du VRS

Enfants nés entre 29 et 32SG

En ce qui concerne le séjour dans une unité de soins intensifs en raison du VRS, Resch et ses collaborateurs [2017] ne rapportent pas dans leur étude sur des enfants autrichiens dont l'âge gestationnel était compris entre la 29^e SG et la 32^e SG (+ 6 jours) de différence statistiquement significative entre ceux qui avaient reçu le palivizumab en prophylaxie et ceux qui n'avaient pas reçu de prophylaxie (RR = 1,24; IC à 95 % : 0,32 à 4,85; $p = 0,76$). Un participant a été hospitalisé à deux reprises. Ces hospitalisations ont été traitées par les auteurs comme concernant deux individus distincts.

Enfants nés prématurément ou à terme (remplissant les critères d'admissibilité au palivizumab)

Dans l'étude réalisée par Anderson et ses collaborateurs [2017], qui ne concernait que des participants de moins de 24 mois recrutés en Amérique du Nord, une efficacité de 62,1 % du palivizumab (IC à 95 % : 35,1 % à 77,9 %; $p = 0,026$) pour prévenir les admissions dans une unité de soins intensifs en raison du VRS a été rapportée.

Dans l'étude rétrospective d'Oz-Alcalay et ses collaborateurs [2019], les enfants exposés au palivizumab avaient un taux plus élevé d'admission en raison du VRS dans une unité de soins intensifs (40 %) comparativement au groupe non exposé alors qu'ils étaient admissibles à recevoir le palivizumab et aux non-exposés à la prophylaxie avec ou sans conditions médicales (22 %; 2 %; 12 %) ($p < 0,001$). Toutefois, les enfants non exposés mais qui auraient dû recevoir le traitement ont eu une durée de séjour aux soins intensifs plus longue et avec davantage de complications.

2.2.1.4. Durée du séjour aux soins intensifs en raison du VRS

Enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG

Dans l'étude de Resch et ses collaborateurs [2017] portant sur des enfants autrichiens nés à un âge gestationnel entre la 29^e SG et la 32^e SG (+ 6 jours), la durée médiane du séjour aux soins intensifs était similaire entre les deux groupes (exposés ou non exposés au palivizumab) – durée de 0 jour avec une étendue de 0 à 15 jours pour les enfants qui avaient reçu la prophylaxie et de 0 à 21 jours ($p = 0,81$) pour ceux qui ne l'avaient pas eue. Un participant a été hospitalisé à deux reprises. Ces hospitalisations ont été traitées par les auteurs comme concernant deux individus distincts.

2.2.1.5. Recours à la ventilation mécanique en raison du VRS

Enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG

Dans l'étude de Resch et ses collaborateurs [2017] portant sur des enfants nés à un âge gestationnel situé entre la 29^e SG et la 32^e SG (+ 6 jours), une diminution non statistiquement significative de 26 % du risque d'un recours à la ventilation mécanique a été observée chez les sujets qui avaient été exposés au palivizumab en prophylaxie, comparativement à ceux qui ne l'avaient pas été (RR = 0,74; IC à 95 % : 0,10 à 5,37; $p = 0,76$). Un participant a été hospitalisé à deux reprises. Ces hospitalisations ont été traitées par les auteurs comme concernant deux individus distincts.

Anderson et ses collaborateurs [2017] rapportent dans leur étude ne portant que sur des participants de moins de 24 mois, recrutés en Amérique du Nord, une efficacité non statistiquement significative de 31,5 % du palivizumab (IC à 95 % : - 41,2 % à 66,8 %) pour prévenir le recours à la ventilation mécanique en raison du VRS.

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

Enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG

Dans l'étude de Resch et ses collaborateurs [2017], la durée du recours à la ventilation mécanique en raison d'une infection par le VRS était similaire entre les enfants (âge gestationnel entre la 29^e SG et la 32^e SG + 6 jours) qui avaient reçu le palivizumab en prophylaxie et ceux qui ne l'avaient pas eu – durée de 0 jour avec une étendue de 0 à 10 jours pour le groupe exposé et 0 à 16 jours pour le groupe non exposé ($p = 0,91$). Un participant a été hospitalisé à deux reprises. Ces hospitalisations ont été traitées par les auteurs comme concernant deux individus distincts.

2.2.1.7. Recours à l'oxygénothérapie en raison du VRS

Enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG

Dans l'étude de Resch et ses collaborateurs [2017] portant sur des enfants dont l'âge gestationnel se situait entre la 29^e SG et la 32^e SG (+ 6 jours), une diminution non statistiquement significative de 59 % du risque d'avoir recours à une supplémentation en oxygène dans le groupe qui avait reçu le palivizumab en prophylaxie comparativement à celui qui n'avait pas reçu de prophylaxie a été rapportée ($RR = 0,41$; IC à 95 % : 0,06 à 2,73; $p = 0,30$). Un participant a été hospitalisé à deux reprises. Ces hospitalisations ont été traitées par les auteurs comme concernant deux individus distincts.

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

Enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG

Dans l'étude de Resch et ses collaborateurs [2017], la durée du recours à l'oxygénothérapie en raison d'une infection par le VRS était similaire entre les enfants (âge gestationnel entre la 29^e SG et la 32^e SG + 6 jours) qui avaient reçu le palivizumab en prophylaxie et ceux qui ne l'avaient pas eu – durée de 0 jour avec une étendue de 0 à 12 jours pour le groupe exposé et de 0 à 16 jours pour le groupe non exposé ($p = 0,50$). Un participant a été hospitalisé à deux reprises. Ces hospitalisations ont été traitées par les auteurs comme concernant deux individus distincts.

Enfants nés prématurément ou à terme (remplissant les critères d'admissibilité au palivizumab)

Une durée plus longue du recours à l'oxygénothérapie en raison d'une bronchiolite attribuable au VRS a été observée par Oz-Alcalay et ses collaborateurs [2019] chez les enfants admissibles mais non exposés au palivizumab (groupe 3) comparativement aux enfants non exposés avec ou sans maladie sous-jacente (groupes 2 et 1) et aux enfants exposés (groupe 4) ($p < 0,001$). La durée moyenne du recours à l'oxygénothérapie ($\pm$ écart-type) était de 4,1 jours (± 4) pour le groupe 3, de 1,6 jour ($\pm 1,2$) pour le groupe 4 et de 2,4 ($\pm 3,7$) jours pour le groupe qui n'avait pas reçu la prophylaxie, mais avec une maladie sous-jacente (groupe 2). Pour ce qui est des enfants non exposés et sans maladie sous-jacente (groupe 1), cette durée moyenne était de 1,5 ($\pm 1,9$) jour.

2.2.1.9. Respiration sifflante et asthme

2.2.1.9.1. Respiration sifflante

Enfants nés avant la 29^e SG

Prais et ses collaborateurs [2016] ont évalué la survenue d'épisodes de respiration sifflante chez des enfants israéliens nés avant la 29^e SG et recrutés lorsqu'ils étaient âgés de 7 à 10 ans, qui n'avaient pas de retard de développement sévère ou de maladie systémique sévère telle qu'une maladie cardiaque. Ainsi, les auteurs ont constaté une diminution statistiquement significative de 47 % du risque d'avoir un épisode de respiration sifflante au cours des deux premières années de vie dans le groupe exposé au palivizumab comparativement au groupe non exposé (RR = 0,53 IC à 95 % : 0,31 à 0,89; p = 0,02). Par contre, pour ce qui de la survenue d'épisodes de respiration sifflante, lorsqu'ils étaient évalués pendant la dernière année chez les enfants âgés de 7 à 10 ans, la diminution de 27 % constatée chez ceux exposés à la prophylaxie n'était pas statistiquement significative (RR = 0,73; IC à 95 % : 0,23; 2,35; p = 0,60)

Enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG

L'étude de Bar-Yoseph et ses collaborateurs [2019] portait sur les enfants israéliens nés entre la 29^e et la 32^e SG sans condition particulière et qui devaient avoir entre 5 et 7 ans pour participer à l'étude. Ont ainsi été exclus les enfants qui avaient reçu une ventilation mécanique pendant plus de 24 heures, avec une maladie chronique, des anomalies congénitales ou une déficience immunitaire aigüe. Les auteurs n'ont trouvé aucune différence significative entre les enfants exposés au palivizumab et ceux qui ne l'étaient pas quant à la survenue d'une respiration sifflante récurrente (p = 0,74).

Enfants nés entre la 32^e et la 35^e SG

L'ECRA réalisé par Scheltema et ses collaborateurs [2018a] portait sur des enfants nés aux Pays-Bas, entre la 32^e et la 35^e semaine (+ 6 jours) de grossesse, qui n'étaient pas atteints de la maladie pulmonaire chronique du nouveau-né. Ceux-ci ont été suivis pendant une période de six ans. Les résultats de l'étude indiquent que l'exposition au palivizumab était associée à une réduction du risque relatif d'avoir une respiration sifflante lorsque l'enfant avait entre 1 et 3 ans (RRR = 31,9 % IC à 95 % : 1,5 % à 52,9 %) et à l'âge de 6 ans (RRR = 41,9 % IC à 95 % : 6,5 % à 63,9 %). Cependant, les analyses stratifiées selon le nombre d'épisodes chez les enfants de 6 ans ont indiqué que la réduction du risque relatif dans le groupe exposé au palivizumab comparativement au groupe placebo n'était significative que chez les patients qui avaient eu entre un et trois épisodes de respiration sifflante, mais non dans la strate de ceux qui avaient eu plus de trois épisodes au cours des douze derniers mois.

Enfants nés entre la 33^e et la 35^e SG

Dans l'étude cas-témoins japonaise de Mochizuki et ses collaborateurs [2017], les enfants nés entre la 33^e et la 35^e semaine de grossesse étaient suivis pendant une période de 6 ans. Les auteurs ont rapporté leurs résultats pour la population en intention de traiter (*intent-to-treat population*) et pour la population *per protocole* (*per protocol*)

population). Les résultats étant similaires, seuls ceux de la population en intention de traiter ont été extraits ici. Ainsi, cette étude suggère que l'exposition au palivizumab donné en prophylaxie était associée à une diminution de 66 % de la cote de la probabilité d'avoir une respiration sifflante récurrente comparativement à l'absence de prophylaxie (RC ajusté = 0,34; IC à 95 % : 0,19 à 0,60; $p < 0,001$). Cette réduction était de 57 % dans la sous-population d'enfants destinée à évaluer l'asthme atopique (RC = 0,43; IC à 95 % : 0,22 à 0,84; $p = 0,013$).

De plus, la stratification des analyses sur la présence ou non d'une histoire familiale d'allergie indique que le palivizumab diminuait le risque de respiration sifflante récurrente, mais uniquement pour les patients qui avaient une histoire familiale d'allergie, et cela aussi bien dans la population totale (*intent-to-treat population*) que dans la sous-population destinée à évaluer l'asthme atopique (RC = 0,48; IC à 95 % : 0,26 à 0,90; $p < 0,023$; RC = 0,26; IC à 95 % : 0,12 à 0,58; $p = 0,001$; respectivement).

Enfants nés prématurément ou à terme (remplissant les critères d'admissibilité au palivizumab)

Igde et ses collaborateurs [2018] ont évalué dans leur étude de cohorte rétrospective menée en Turquie la présence d'asthme et de respiration sifflante chez des enfants âgés de 2 à 5 ans suivis de 2008 à 2011. Les participants ont été divisés en trois groupes : le groupe 1 avec les enfants nés prématurément et exposés au palivizumab, le groupe 2 avec les enfants prématurés non exposés à la prophylaxie et le groupe 3 avec les enfants nés à terme qui n'avaient pas reçu la prophylaxie. Aucun d'entre eux n'avait de maladie chronique. Les auteurs ont observé une différence statistiquement significative entre les groupes en ce qui a trait à la présence de respiration sifflante : 37,2 % dans le groupe 1 d'enfants exposés, 50,4 % dans le groupe 2 d'enfants non exposés et prématurés et 33,6 % dans le groupe 3 d'enfants non exposés et nés à terme; $p = 0,045$. De plus, la proportion d'enfants qui avaient eu au moins 4 épisodes de respiration sifflante au cours des 12 derniers mois était statistiquement plus petite dans le groupe 1 (1,8 %) comparativement au groupe 2 (14,2 %) et au groupe 3 (8,8 %) ($p = 0,001$ et $p = 0,018$, respectivement). Par contre, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 2 et 3 ($p = 0,211$).

2.2.1.9.2. Asthme

Enfants nés avant la 29^e SG

Dans l'étude de Prais et ses collaborateurs [2016], les auteurs n'ont pas trouvé de différence significative entre les enfants qui avaient reçu le palivizumab et ceux qui ne l'avaient pas eu pour ce qui est de la présence d'un diagnostic d'asthme.

Enfants nés entre la 32^e et la 35^e SG

Scheltema et ses collaborateurs [2018a] ont, quant à eux, indiqué dans leur étude faite aux Pays-Bas que l'exposition au palivizumab était associée à une réduction de 41,3 % (IC à 95 % : 10,3 à 61,6) du risque relatif d'avoir de l'asthme à l'âge de 6 ans (IC à 95 % : 10,3 à 61,6) comparativement à la non-exposition, lorsque l'asthme était rapporté par le parent. Ce résultat d'intérêt était défini selon la présence rapportée par le parent d'une

respiration sifflante au cours des 12 derniers mois ou l'usage d'un médicament contre l'asthme pendant la dernière année ou les deux. Cependant, aucune différence statistiquement significative quant à la réduction du risque relatif n'a été trouvée lorsque le diagnostic d'asthme était établi par un médecin pendant les 12 derniers mois (RRR = - 3,8 %; IC à 95 % : - 91,4 à 43,7).

Enfants nés entre la 33^e et la 35^e SG

Dans l'étude de Mochizuki et ses collaborateurs [2018 (*Erratum*), 2017], les enfants de la sous-population qui a servi à évaluer l'asthme atopique et qui avaient été exposés au palivizumab ont présenté une réduction de 21 % de la cote de la probabilité de développer cette maladie comparativement aux non-exposés. Cependant, cette diminution était non significative (RC = 0,79; IC à 95 % : 0,37 à 1,69; p = 0,54).

La stratification selon la présence ou non d'une histoire familiale d'allergie n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux strates (RC en présence d'une histoire familiale d'allergie = 0,68; IC à 95 % : 0,13 à 3,47; p = 0,24; RC en l'absence d'une telle histoire = 1,71; IC à 95 % : 0,70 à 4,18; p = 0,64).

Enfants nés prématurément ou à terme (remplissant les critères d'admissibilité au palivizumab)

Carroll et ses collaborateurs [2017] ont évalué l'association entre la survenue d'asthme et l'exposition au palivizumab, et plus précisément en tenant compte de l'adhésion à ce traitement chez des enfants âgés entre 4,5 ans et 6 ans et qui étaient admissibles à recevoir l'immunoprophylaxie. Dans cette étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis, la population à l'étude était mixte et divisée en quatre catégories mutuellement exclusives : i) des enfants atteints de maladie pulmonaire chronique; ii) des enfants prématurés nés avant 29 semaines de grossesse; iii) des enfants prématurés nés avant 32 semaines de grossesse; iv) autres enfants admissibles à la prophylaxie – nés entre la 32^e et à moins de 35 semaines avec une mère qui fume et des frères et sœurs plus âgés; présence de maladie congénitale cardiaque cyanotique ou hémodynamiquement significative; présence de maladie neurologique; présence d'anomalie congénitale des voies supérieures. Les auteurs ont ainsi comparé pour chacun de ces sous-groupes de même que pour toute la cohorte les enfants qui n'avaient pas reçu la prophylaxie, ceux qui l'avaient eue et dont l'adhésion était supérieure à 70 % ou ceux chez qui elle était inférieure ou égale à 70 %. Pour tenir compte des variables de confusion potentielles, Carroll et ses collaborateurs [2017] ont fait appel à deux modèles statistiques différents : un modèle de régression logistique multivarié conventionnel et un modèle ajusté à l'aide d'un score de propension. Ces deux modèles ont chacun indiqué qu'il n'y avait aucune association statistiquement significative entre le diagnostic d'asthme et l'exposition au palivizumab donné en prophylaxie chez les enfants dont l'adhésion était inférieure à 70 % (RC = 1,06; IC à 95 % : 0,89 à 1,26 pour le modèle multivarié conventionnel et RCps = 0,93; IC à 95 % : 0,78 à 1,10 pour le second modèle avec un score de propension) ou chez ceux dont l'adhésion était supérieure ou égale à 70 % lorsqu'ils étaient comparés aux enfants qui n'avaient pas reçu de prophylaxie (RC = 1,13; IC à 95 % : 0,95 à 1,35 pour le modèle multivarié conventionnel ou RCps = 1,17; IC à 95 % : 0,98 à 1,39 pour le second avec un

score de propension). Aucune association n'a été trouvée entre la prise de palivizumab en prophylaxie et la survenue de l'asthme lorsque les comparaisons ont été faites dans les quatre catégories décrites précédemment.

Igde et ses collaborateurs [2018] ont évalué, dans leur étude de cohorte rétrospective, la présence d'asthme dans leurs trois groupes de participants – le groupe 1 constitué d'enfants nés prématurément et exposés au palivizumab; le groupe 2 constitué d'enfants nés prématurément, mais non exposés à la prophylaxie; le groupe 3 constitué d'enfants nés à terme et non exposés au palivizumab. La présence de cette maladie était déterminée d'après un diagnostic établi par un médecin ou selon le *Modified Asthma Predictive Index* (mAPI). Un score mAPI considéré comme positif indiquait que la survenue de respiration sifflante était reliée à l'asthme. Ainsi, une diminution statistiquement significative de la présence d'asthme a été rapportée chez les enfants du groupe 1 exposé comparativement aux groupes 2 et 3 non exposés lorsque celle-ci était déterminée à l'aide du mAPI (groupe 1 versus groupe 2 : RC = 0,16; IC à 95% 0,06 à 0,45; p = 0,002) ; groupe 1 versus groupe 3 : RC = 0,18 (0,07 à 0,49) ; p<0,0001). Les auteurs rapportent aussi une différence statistiquement significative entre les groupes, lorsque le diagnostic d'asthme était posé par un médecin (p = 0,045).

Tableau 3. Efficacité du palivizumab dans la population mixte comparativement au placebo ou à aucune prophylaxie

SOUS-POPULATIONS DE LA POPULATION MIXTE	AUTEURS (ANNÉE DE PUBLICATION)	DEVIS		PALIVIZUMAB	AUCUNE PROPHYLAXIE OU PLACÉBO	RISQUE RELATIF (RR) RAPPORT DE COTES (RC) RÉDUCTION DU RISQUE RELATIF (RRR) EFFICACITÉ DU PALIVIZUMAB (EP) (IC À 95 %) VALEUR DE P
Hospitalisation en raison du VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants						
Nés entre la 29 ^e et la 32 ^e SG	Blake <i>et al.</i> , 2017 ^s	Cohorte rétrospective		1/7 (14,3 %)	3/4 (75 %)	p = 0,09
	Resch <i>et al.</i> , 2017	Cohorte rétrospective		8/262 (3,1 %)	31/527 (5,9 %)	RC = 0,50 (0,26 à 0,98) ⁺ p = 0,042
Nés entre la 29 ^e et la 35 ^e SG	Priante <i>et al.</i> , 2019	Cohorte rétrospective	Saison 1	2/95 (2,10 %)	3/167 (1,80 %)	RR* = 1,17 (0,20 à 6,89)
			Saison 2	1/53 (1,89 %)	13/221 (5,88 %)	RR* = 0,32 (0,04 à 2,40)
Nés entre la 29 ^e et la 36 ^e SG	Farber <i>et al.</i> , 2016	Cohorte rétrospective – enfants nés entre la 29 ^e et la 32 ^e SG	Dose administrée 1 à 100 % 26/843 (3,08 %)		59/1 188 (4,97 %)	RC* = 0,61 (0,38 à 0,97) p* = 0,04
			Dose administrée 1 à 25 % 9/134 (6,72 %)			RC [€] = 1,43 (0,67 à 3,03)
			Dose administrée 30 à 50 % 8/186 (4,30 %)			RC [€] = 0,83 (0,38 à 1,82)
			Dose administrée 60 à 75 % 4/169 (2,37 %)			RC [€] = 0,47 (0,16 à 1,33)
			Dose administrée 80 à 100 % 5/354 (1,41 %)			RC [€] = 0,30 (0,12 à 0,78)

Nés entre la 29 ^e et la 36 ^e SG	Farber et al., 2016	Cohorte rétrospective – enfants nés entre la 33 ^e et la 36 ^e SG		Dose administrée 1 à 100 % 20/442 (4,52 %)	483/11 624 (4,16 %)	RC* = 1,09 (0,69 à 1,73) p* = 0,70
				Dose administrée 1 à 25 % 3/113 (2,65 %)		RC [€] = 0,55 (0,17 à 1,75)
				Dose administrée 30 à 50 % 9/151 (5,96 %)		RC [€] = 1,09 (0,55 à 2,16)
				Dose administrée 60 à 75 % 4/94 (4,26 %)		RC [€] = 0,77 (0,28 à 2,10)
				Dose administrée 80 à 100 % 4/84 (4,76 %)		RC [€] = 0,95 (0,34 à 2,62)
Prématurés ou à terme mais admissibles au palivizumab	Anderson et al., 2017	Cas-témoins	Toute la population	n.r.	n.r.	EP = 58,0 % (43,1 % à 69,0 %) p < 0,0001
			Prématuré sans maladie chronique (cardiaque avec conséquence hémodynamiquement significative ou pulmonaire)	< 29 SG et < 6 mois d'âge chronologique (N = 33)	n.r.	EP = 65,6 % (- 47,3 % à 92,2 %)
				29-35 SG et < 6 mois d'âge chronologique (N = 329)	n.r.	EP = 74,1 % (56,2 % à 84,7 %)
				< 3 mois d'âge chronologique (N = 219)	n.r.	EP = 66,3 % (34,4 % à 82,7 %) (N = 219)
				Entre 3 et 6 mois d'âge chronologique (N = 143)	n.r.	EP = 79,8 % (57,5 % à 90,4 %)
	Cetinkaya et al., 2017	Cohorte rétrospective	≤ 28 semaines	4/22 (18,2 %)	2/8 (25,0 %)	p > 0,05
			29 à 32 semaines	0/8 (0 %)	6/50 (12,0 %)	
			33 à 35 semaines	0/1 (0 %)	13/70 (18,6 %)	
			> 35 semaines	0/2 (0 %)	9/41 (22,0 %)	

Durée du séjour à l'hôpital en raison du VRS (nombre moyen ou médian de jours)					
Nés entre la 29 ^e et la 32 ^e SG	Blake <i>et al.</i> , 2017	Cohorte rétrospective	2	14,9	p = 0,08
	Resch <i>et al.</i> , 2017	Cohorte rétrospective	8 (étendue 4 à 15)	8 (étendue 1 à 21)	p = 0,62
Nés entre la 29 ^e et la 36 ^e SG	Farber <i>et al.</i> , 2016	Cohorte rétrospective – enfants nés entre la 29 ^e et la 32 ^e SG	5,31*	5,36*	n.r.
Prématurés ou à terme mais admissibles au palivizumab	Oz-Alcalay <i>et al.</i> , 2019	Cohorte rétrospective	4 (écart-type ± 1,4) ^{G4}	5 (écart-type ± 2,2) ^{G1}	p < 0,01
				6,7 (écart-type ± 5,4) ^{G2}	
				8,7 (écart-type ± 7,3) ^{G3}	
Admission aux soins intensifs en raison du VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants					
Nés entre la 29 ^e et la 32 ^e SG	Resch <i>et al.</i> , 2017	Cohorte rétrospective	2/7 (29 %)	6/26 (23 %)	RR* = 1,24 (0,32 à 4,85) p* = 0,76
Prématurés ou à terme mais admissibles au palivizumab	Anderson <i>et al.</i> , 2017	Cas-témoins	n.r.	n.r.	EP = 62,1 % (35,1 % à 77,9 %)
	Oz-Alcalay <i>et al.</i> , 2019	Cohorte rétrospective	2/5 (40 %) ^{G4}	2 % ^{G1}	p < 0,001
				12 % ^{G2}	
				22 % ^{G3}	

Durée du séjour aux soins intensif en raison du VRS (nombre médian de jours)					
Nés entre la 29 ^e et la 32 ^e SG	Resch <i>et al.</i> , 2017	Cohorte rétrospective	0 (étendue 0 à 15)	0 (étendue 0 à 21)	p = 0,81
Ventilation mécanique en raison du VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants					
Nés entre la 29 ^e et la 32 ^e SG	Resch <i>et al.</i> , 2017	Cohorte rétrospective	1/7 (14 %)	5/26 (19 %)	RR* = 0,74 (0,10 à 5,37) p* = 0,77
Prématurés ou à terme mais admissibles au palivizumab	Anderson <i>et al.</i> , 2017	Cas-témoins (N = 136)	n.r.	n.r.	EP = 31,5 % (- 41,2 % à 66,8 %)
Durée du recours à la ventilation mécanique en raison du VRS (nombre médian de jours)					
Nés entre la 29 ^e et la 32 ^e SG	Resch <i>et al.</i> , 2017	Cohorte rétrospective	0 (étendue 0 à 10)	0 (étendue 0 à 16)	p = 0,91
Supplémentation en oxygène en raison du VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants					
Nés entre la 29 ^e et la 32 ^e SG	Resch <i>et al.</i> , 2017	Cohorte rétrospective	1/7 (14 %)	9/26 (35 %)	RR* = 0,41 (0,06 à 2,73) p* = 0,36
Durée en supplémentation en oxygène en raison du VRS (nombre moyen ou médian de jours)					
Nés entre la 29 ^e et la 32 ^e SG	Resch <i>et al.</i> , 2017	Cohorte rétrospective	0 jour (étendue 0 à 12)	0 jour (étendue 0 à 16)	p = 0,50

Prématurés ou à terme mais admissibles au palivizumab	Oz-Alcalay et al., 2019	Cohorte rétrospective		1,6 (écart-type ± 1,2) ^{G4}	1,5 (écart-type ± 1,9) ^{G1}	p < 0,001
					2,4 (écart-type ± 3,7) ^{G2}	
					4,1 (écart-type ± 4) ^{G3}	
Respiration sifflante (nombre de personnes sur le nombre de participants)						
Nés avant la 29 ^e SG	Prais et al., 2016	Cohorte rétrospective	Respiration sifflante au cours des deux premières années de vie	11/30 (36,7 %)	23/33 (69,7 %)	RR* = 0,53 (0,31 à 0,89) p* = 0,02
			Respiration sifflante pendant la dernière année et mesurée au recrutement (enfant entre 7 et 10 ans)	4/30 (13 %)	6/33 (18 %)	RR* = 0,73 (0,23; 2,35) p* = 0,60
Nés entre la 29 ^e et la 32 ^e SG	Bar-Yoseph et al., 2019	Cohorte rétrospective <i>respiration sifflante récurrente</i>		17/27 (63 %)	8/15 (53 %)	p = 0,74
Nés entre la 32 ^e et la 35 ^e SG	Scheltema et al., 2018a	ECRA	Suivi 3 ans	36/183 (19,7 %)	54/187 (28,9 %)	RRR = 31,90 (1,50 à 52,90)
			Suivi 6 ans : 1 épisode de respiration sifflante ou plus au cours des 12 derniers mois	23/199 (11,6 %)	39/196 (19,9 %)	RRR = 41,90 (6,50 à 63,90)
			Suivi 6 ans : 1 à 3 épisodes de respiration sifflante au cours des 12 derniers mois	12/199 (6,0 %)	26/194 (13,4 %)	RRR = 55,00 (13,40 à 76,60)

Nés entre la 32 ^e et la 35 ^e SG	Scheltema <i>et al.</i> , 2018a	ECRA	Suivi 6 ans : Plus de 3 épisodes de respiration sifflante au cours des 12 derniers mois	11/199 (5,5 %)	11/194 (5,7 %)	RRR = 2,50 (- 119,60 à 56,70)
Nés entre la 33 ^e et la 35 ^e SG	Mochizuki <i>et al.</i> , 2018, 2017	Cas-témoins (population en ITT) Respiration sifflante récurrente	Population totale	44/345 (12,8 %)	27/95 (28,4 %)	RC [€] = 0,34 (0,19 à 0,60) p < 0,001 [€]
			Sous-groupe avec histoire familiale d'allergie	22/184 (12,0 %)	21/66 (31,6 %)	RC [€] = 0,48 (0,26 à 0,90) p = 0,023
			Sous-groupe sans histoire familiale d'allergie	22/161 (13,7 %)	6/29 (20,7 %)	RC [€] = 0,55 (0,20 à 1,55) p = 0,26
		Cas-témoins Population testée pour l'asthme atopique Respiration sifflante récurrente	Population totale	34/202 (16,8 %)	20/66 (30,3 %)	RC [€] = 0,43 (0,22 à 0,84) p = 0,013
			Histoire familiale d'allergie	19/124 (15,3 %)	18/47 (38,3 %)	RC [€] = 0,26 (0,12 à 0,58) p = 0,001
			Absence d'histoire familiale d'allergie	15/78 (19,2 %)	2/19 (10,5 %)	RC [€] = 1,86 (0,38 à 9,25) p = 0,45
Prématurés ou à terme mais admissibles au palivizumab	Igde <i>et al.</i> , 2018	Cohorte rétrospective	Présence d'au moins une respiration sifflante au cours de sa vie	42/113 37,2 % (nés avant terme)	57/113 50,4 % (nés avant terme)	p = 0,045
					38/113 33,6 % (nés à terme)	
			Présence d'au moins 4 respirations sifflantes au cours des 12 derniers mois?	2/113 1,8 % (nés avant terme)	16/113 14,2 % (nés avant terme)	p = 0,001
					10/113 (8,8 %) (nés à terme)	p = 0,018

Asthme (nombre de personnes sur le nombre de participants)					
Nés avant la 29 ^e SG	Prais et al., 2016	Cohorte rétrospective		10/30 (33 %)	6/33 (18 %) p = 0,25
Nés entre la 32 ^e et la 35 ^e SG	Scheltema et al., 2018a	ECRA Proxy de l'asthme**		28/199 (14,1 %)	47/196 (24,0 %) RRR = 41,30 (10,30 à 61,60)
		Diagnostic d'asthme		19/185 (10,3 %)	18/182 (9,9 %) RRR = -3,80 (- 91,40 à 43,70)
Nés entre la 33 ^e et la 35 ^e SG	Mochizuki et al., 2017	Cas-témoins Population testée pour l'asthme atopique "Recurrent wheezing"	Population totale	31/202 (15,3 %)	12/66 (18,2 %) RC ^ε = 0,79 (0,37 à 1,69) p = 0,54
			Histoire familiale d'allergie	20/124 (16,1 %)	10/47 (21,3 %) RC ^ε = 0,68 (0,13 à 3,47) p = 0,24
			Absence d'histoire familiale d'allergie	11/78 (14,1 %)	2/19 (10,5 %) RC ^ε = 1,71 (0,70 à 4,18) p = 0,64
Prématurés ou à terme mais admissibles au palivizumab	Carroll et al., 2017	Cohorte rétrospective	Population totale	Adhésion : < 70 % 426/1 966 (22 %)	441/2 344 (19 %) RC ^ε = 1,06 (0,89 à 1,26) RCps = 0,93 (0,78 à 1,10)
				Adhésion : ≥ 70 % 630/2256 (28 %)	
			Maladies pulmonaires chroniques	Adhésion < 70 % 78/181 (43 %)	52/146 (36 %) RC ^ε = 1,28 (0,78 à 2,09) RCps = 1,30 (0,80 à 2,11)
				Adhésion ≥ 70 % 165/324 (51 %)	

Prématurés ou à terme mais admissibles au palivizumab	Carroll et al., 2017	Cohorte rétrospective	EGA < 29 semaines	Adhésion : < 70 % 139/645 (22 %)	142/759 (19 %)	RC [€] = 1,04 (0,78 à 1,39) RCps = 0,93 (0,69 à 1,24)
				Adhésion ≥ 70 % 213/746 (29 %)		RC [€] = 1,21 (0,88 à 1,67) RCps = 1,35 (0,98 à 1,86)
			EGA < 32 semaines	Adhésion : < 70 % 152/807 (19 %)	231/1 327 (17 %)	RC [€] = 1,03 (0,79 à 1,34) RCps = 0,91 (0,70 à 1,19)
				Adhésion ≥ 70 % 221/1 014 (22 %)		RC [€] = 1,05 (0,81 à 1,36) RCps = 1,02 (0,79 à 1,34)
			EGA entre 32 et 35 semaines + autres facteurs de risque	Adhésion : < 70 % 57/333 (17 %)	16/112 (14 %)	RC [€] = 1,15 (0,50 à 2,66) RCps = 1,30 (0,44 à 3,88)
				Adhésion ≥ 70 % 31/172 (18 %)		RC [€] = 0,91 (0,37 à 2,26) RCps = 1,28 (0,40 à 4,16)
Prématurés ou à terme mais admissibles au palivizumab	Igde et al., 2018	Cohorte rétrospective	Diagnostic d'asthme	7/113 (6,2 %) (nés avant terme)	19/113 (16,8 %) (nés avant terme)	p = 0,045
					15/113 (13,3 %) (nés à terme)	
			Index prédictif de l'asthme (Modified Asthma Predictive Index, mAPI)	7/113 (6,2 %) (nés avant terme)	23/113 (20,4 %) (nés avant terme)	p = 0,002 RC = 0,16 (0,06 à 0,45) ^{€†}
					26/113 (23,0 %) (nés après terme)	p < 0,0001 RC = 0,18 (0,07 à 0,49) ^{€†}

Sigles : IC : intervalle de confiance; ITT : intention de traiter; N.R. : non rapporté; PE : efficacité du palivizumab; PP : *per protocole*; RC : rapport de cotes; RCps : RC ajusté en fonction du score de propension; RR : risque relatif; RRR : réduction du risque relatif; VRS : virus respiratoire syncytial; s.o. : sans objet.

G1 : Groupe d'enfants sans maladie sous-jacente

G2 : Groupe d'enfants avec une maladie sous-jacente et non admissibles à recevoir le palivizumab

G3 : Groupe d'enfants avec une maladie sous-jacente, admissibles à recevoir le palivizumab mais qui n'ont pas été vaccinés avant d'être hospitalisés

G4 : Groupe d'enfants admissibles à recevoir le palivizumab et qui ont reçu la prophylaxie avant l'hospitalisation

* Cette estimation a été calculée par les auteurs de la revue systématique.

**Proxy de l'asthme : variable définie comme correspondant à la présence de sifflements rapportés par les parents et/ou usage d'un médicament au cours des 12 derniers mois

*** Autres enfants admissibles à la prophylaxie (nés entre la 32^e et moins de 35 semaines avec une mère qui fume et des frères et sœurs plus âgés; présence de maladie congénitale cardiaque cyanotique ou hémodynamiquement significative; présence de maladie neurologique; présence d'une anomalie congénitale des voies supérieures).

€ Modèle statistique ajusté en fonction de variables potentiellement confondantes

† RC qui a été inversé pour présenter le risque chez les enfants qui ont reçu le palivizumab en prophylaxie sur le risque de ceux qui ne l'ont pas reçu

+Intervalle de confiance à 90 %.

§ Pour cette étude, le dénominateur rapporté dans chacune des colonnes correspondait au nombre de participants ayant été hospitalisés en raison du RSV (selon qu'ils ont ou non reçu le palivizumab).

2.2.2. Enfants atteints d'une maladie pulmonaire

Concernant l'évaluation de l'efficacité du palivizumab chez les enfants atteints d'une maladie pulmonaire, l'étude conduite par Anderson et ses collaborateurs [2017] chez des enfants de moins de 24 mois, recrutés aux États-Unis et au Canada, considérait une sous-population constituée d'enfants atteints d'une maladie pulmonaire chronique, mais sans cardiopathie congénitale, avec des conséquences hémodynamiques significatives. L'étude de Drummond et ses collaborateurs [2016], qui cible les enfants atteints d'une maladie pulmonaire interstitielle, a aussi été recensée. Cette étude de cohorte rétrospective multicentrique française incluait des enfants nés entre janvier 2007 et décembre 2013, traités à l'aide de corticostéroïdes (oraux ou intraveineux) et qui avaient reçu un diagnostic de maladie pulmonaire interstitielle avant l'âge de 24 mois. Les enfants nés avec une maladie pulmonaire chronique de prématurité ont été exclus, c'est-à-dire ceux nés avant 32 semaines de grossesse et qui ont eu besoin d'une concentration en oxygène supérieure à 21 % pendant au moins 28 jours après la naissance. Les auteurs présentent leurs résultats par nombre de patients-saison et non par patient. Ce choix s'appuie, entre autres, sur le fait que certains participants ont reçu le palivizumab au cours de la 1^{re} saison (20/24) et/ou au cours de la 2^e saison (16/24). Il en a été de même pour le recours à des corticostéroïdes (usage pendant la 1^{re} et/ou la 2^e saison pour une partie de la population à l'étude). Ainsi, 24 enfants atteints d'une maladie pulmonaire interstitielle ont été recrutés, ce qui a totalisé 36 patients-saison. Toutefois, leurs analyses ne tiennent pas compte de la corrélation entre les données. Les caractéristiques de cette étude sont présentées à l'annexe C du présent document.

2.2.2.1. Hospitalisation en raison du VRS

Pour les enfants atteints d'une maladie pulmonaire chronique, mais sans cardiopathie congénitale avec des conséquences hémodynamiques significatives, l'étude d'Anderson et ses collaborateurs [2017] n'a pas trouvé de différence statistiquement significative entre les enfants qui avaient reçu le palivizumab en prophylaxie et ceux qui ne l'avaient pas eu en ce qui a trait à la prévention des hospitalisations dues à une bronchiolite causée par le VRS, que ce soit pour les enfants âgés de moins de 12 mois (prévention des hospitalisations = 33,8 %; IC à 95 % : - 31,1 % à 66,6 %) ou pour les enfants âgés de 12 à 24 mois (prévention des hospitalisations = 63,8 %; IC à 95 % : - 9,3 % à 88 %).

Une augmentation non statistiquement significative de 26 % du risque d'hospitalisation dues à une bronchiolite causée par le VRS a été observée par Drummond et ses collaborateurs [2016] chez les enfants atteints d'une maladie pulmonaire interstitielle qui avaient reçu le palivizumab comparativement à ceux qui n'avaient pas reçu de prophylaxie (RR = 1,26; IC à 95 % : 0,61 à 2,63; p = 0,70) (voir tableau 4).

2.2.2.2. Durée du séjour à l'hôpital en raison du VRS

Dans l'étude de Drummond et ses collaborateurs [2016], les enfants souffrant d'une maladie pulmonaire interstitielle et exposés au palivizumab avaient une durée de séjour à l'hôpital, plus longue suivant une bronchiolite causée par le VRS, comparativement à ceux non exposés à la prophylaxie. Cependant, cette différence n'était pas statistiquement significative (7 jours et 6 jours, respectivement, $p = 0,88$) (voir tableau 4).

2.2.2.3. Séjour dans une unité de soins intensifs en raison du VRS

Parmi les participants inclus dans l'étude de Drummond et ses collaborateurs [2016], seul un enfant a été admis aux soins intensifs et il appartenait au groupe exposé au palivizumab (1 sur 9).

Tableau 4. Efficacité du palivizumab chez les enfants souffrant d'une maladie pulmonaire comparativement à aucune prophylaxie

AUTEURS, ANNÉE	DEVIS	PALIVIZUMAB	AUCUNE PROPHYLAXIE	RISQUE RELATIF (RR) RAPPORT DE COTES (RC) EFFICACITE DU PALIVIZUMAB (EP) (IC A 95 %) VALEUR DE P	
Hospitalisation en raison du VRS (nombre d'hospitalisations) sur le nombre total de <u>patients-saisons</u>					
Anderson et al., 2017	Cas-témoins	Âge < 12 mois	n.r.	n.r.	EP = 33,8 % (- 31,1 % à 66,6 %) (N = 222)
		Âge entre 12 et < 24 mois	n.r.	n.r.	EP = 63,8 % (- 9,3 % à 88 %) (N = 64)
Drummond et al., 2016	Cohorte rétrospective	5/16 (31,3 %)	4/18 (22,2 %)	RR = 1,26 (0,61 à 2,63) p = 0,70	
Durée du séjour à l'hôpital en raison du VRS (nombre médian de jours)					
Drummond et al., 2016	Cohorte rétrospective	7 (écart interquartile 3 à 31)	6 (écart interquartile 4 à 13)	p = 0,88	
Admission aux soins intensifs en raison du VRS (nombre de patients) sur le nombre total de patients-saisons					
Drummond et al., 2016	Cohorte rétrospective	1/16	0/18	(n.r.)	

Abréviations : IC : intervalle de confiance; n. r.: non rapporté; RC; rapport de cotes; RR : risque relatif; VRS : virus respiratoire syncytial.

2.2.3. Enfants atteints de fibrose kystique

Deux études de cohortes rétrospectives [Bjornson *et al.*, 2018; Groves *et al.*, 2016] remplissant les critères de sélection de la présente revue systématique ont été retenues pour évaluer l'efficacité du palivizumab chez les enfants atteints de fibrose kystique. Les caractéristiques de ces études sont présentées à l'annexe C du présent document.

2.2.3.1. Hospitalisation en raison du VRS

La population à l'étude de l'article de Bjornson et ses collaborateurs [2018] regroupait deux cohortes canadiennes d'enfants âgés de moins de 24 mois avec un diagnostic de fibrose kystique. La première cohorte a inclus les enfants avec un diagnostic de fibrose kystique en Alberta entre 2000 et 2009 (non traités au palivizumab). La deuxième comprenait des enfants avec fibrose kystique de l'Alberta recrutés pour faire partie du registre canadien CARESS (*Canadian VRS Evaluation Study of Palivizumab*) entre 2005 et 2017 (traités au palivizumab). CARESS consiste en une étude de cohorte ouverte longitudinale et prospective, qui surveille l'utilisation du palivizumab au Canada. Même si les enfants exposés au palivizumab avaient 57 % moins de risques d'avoir une hospitalisation attribuable au VRS comparativement à ceux non exposés, cette différence n'était pas statistiquement significative (RC = 0,43; IC à 95 % : 0,10 à 1,80; p = 0,25).

Groves et ses collaborateurs [2016] ont aussi constaté une diminution du risque d'être hospitalisé à cause du VRS chez les enfants qui avaient reçu le palivizumab comparativement à ceux non exposés, cette diminution étant par contre statistiquement significative (RR = 0,21; IC à 95 % : 0,05 à 0,90; p = 0,027). Les participants, tous atteints de fibrose kystique, étaient issus de deux cohortes et nés entre 1997 et 2007; une première cohorte comprenait des enfants nés entre 1997 et 2002 considérés comme non exposés (période préintroduction de la prophylaxie au palivizumab); une seconde cohorte comprenait ceux nés entre 2002 et 2007 et considérés comme exposés au palivizumab (période postintroduction de la prophylaxie au palivizumab) (voir tableau 5).

2.2.3.2. Durée du séjour à l'hôpital en raison du VRS

Une diminution statistiquement significative de la durée du séjour à l'hôpital en raison du VRS a été observée dans l'étude de Bjornson et ses collaborateurs [2018] chez des enfants âgés de moins de 24 mois atteints de fibrose kystique qui avaient reçu le palivizumab comparativement à ceux qui n'avaient pas reçu de prophylaxie ($5,66 \pm 2,41$ jours et $47,00$ jours $\pm 39,32$, respectivement; p = 0,048). Groves et ses collaborateurs [2016] ont aussi constaté que les enfants avec une fibrose kystique et exposés à la prophylaxie ont séjourné moins longtemps à l'hôpital à cause d'une infection au VRS comparativement à ceux qui n'avaient pas reçu le palivizumab; cependant, les auteurs ne rapportent pas la valeur p (voir tableau 5).

2.2.3.3. Séjour dans une unité de soins intensifs en raison du VRS

Dans l'étude de Bjornson et ses collaborateurs [2018], parmi les enfants exposés au palivizumab et hospitalisés à cause du VRS, aucun n'a été admis en unité de soins intensifs (0 sur 5). Par contre, 40 % des enfants non exposés et qui avaient été hospitalisés en raison du VRS ont dû séjourner dans une unité de soins intensifs (2/5). Cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative ($p = 0,11$) (voir tableau 5).

2.2.3.4. Durée du séjour aux soins intensifs en raison du VRS

Dans la mesure où aucun des enfants exposés au palivizumab de l'étude de Bjornson et ses collaborateurs [2018] n'a séjourné aux soins intensifs, seules les données pour ceux non exposés ont été rapportées. Ainsi, les participants atteints de fibrose kystique mais qui n'avaient pas reçu de prophylaxie ont eu une durée de séjour aux soins intensifs de $5,00 \pm 5,66$ jours (voir tableau 5).

2.2.3.5. Recours à la ventilation mécanique en raison du VRS

Dans l'étude de Bjornson et ses collaborateurs [2018], une proportion plus grande d'enfants atteints de fibrose kystique ont dû recevoir de la ventilation mécanique en raison du VRS comparativement aux participants non exposés (80 % et 20 %, respectivement), mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,06$) (voir tableau 5).

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

Dans l'étude de Bjornson et ses collaborateurs [2018], il n'y avait pas de différence statistiquement significative quant à la durée du recours à la ventilation mécanique en raison d'une infection par le VRS entre les enfants atteints de fibrose kystique qui avaient reçu le palivizumab en prophylaxie et ceux qui ne l'avaient pas reçu ($4,20 \pm 3,03$ jours et $4,00 \pm 4,24$ jours, respectivement; $p = 0,95$) (voir tableau 5).

Tableau 5. Efficacité du palivizumab chez les enfants atteints de fibrose kystique comparativement à aucune prophylaxie

PARAMETRES DE RESULTATS AUTEURS	DEVIS	PALIVIZUMAB	AUCUNE PROPHYLAXIE	RISQUE RELATIF (RR) RAPPORT DE COTES (RC) (IC A 95 %) VALEUR DE P
Hospitalisation en raison du VRS (nombre de personnes) sur le nombre total de participants				
Bjornson et al., 2018	Cohorte rétrospective	5/183 (2,7 %)	5/84 (6,0 %)	RC [€] = 0,43 (0,10 à 1,80) p = 0,25
Groves et al., 2016	Cohorte rétrospective	2/45 (4,4 %)	10/47 (21,3 %)	RR = 0,21 (0,05 à 0,90) [†] p = 0,027
Durée du séjour à l'hôpital en raison du VRS (nombre moyen ou médian de jours)				
Bjornson et al., 2018	Cohorte rétrospective	5,66 (écart-type ± 2,41)	47,00 (écart-type ± 39,32)	p = 0,048
Groves et al., 2016	Cohorte rétrospective	3	10	n.r.
Séjour aux soins intensifs en raison du VRS (nombre de personnes) sur le nombre de patients hospitalisés en raison du VRS				
Bjornson et al., 2018	Cohorte rétrospective	0/5 (0 %)	2/5 (40 %)	p = 0,11
Durée du séjour aux soins intensif en raison du VRS (nombre moyen de jours)				
Bjornson et al., 2018	Cohorte rétrospective	n.r.	5,00 (écart-type ± 5,66)	n.r.
Ventilation mécanique (nombre de personnes) sur le nombre de patients hospitalisés en raison du VRS				
Bjornson et al., 2018	Cohorte rétrospective	4/5 (80 %)	1/5 (20 %)	RR* = 4,00 (0,66 à 24,37) p* = 0,13
Durée du recours à la ventilation mécanique en raison du VRS (nombre moyen de jours)				
Bjornson et al., 2018	Cohorte rétrospective	4,20 (écart-type ± 3,03)	4,00 (écart-type ± 4,24)	p = 0,95

Abréviations : IC : intervalle de confiance; n.r. : non rapporté; RC; rapport de cotes; RR : risque relatif; VRS : virus respiratoire syncytial

* Cette estimation a été calculée par les auteurs de la revue systématique.

€ Modèle statistique ajusté en fonction de variables potentiellement confondantes.

† RR a été inversé afin de présenter le risque pour les enfants qui avaient reçu le palivizumab en prophylaxie sur le risque de ceux qui n'avaient pas reçu palivizumab en prophylaxie.

2.2.4. Enfants atteints d'une cardiopathie congénitale avec des conséquences hémodynamiques significatives

Une étude observationnelle multicentrique faite à Taiwan a été recensée concernant l'évaluation de l'efficacité du palivizumab chez des enfants atteints d'une cardiopathie congénitale avec des conséquences hémodynamiques significatives (CCChs) [Chiu *et al.*, 2018]. Le groupe de participants qui avaient reçu le palivizumab a été recruté entre 2013 et 2015 et suivi jusqu'à l'âge de un an. Le groupe non exposé était composé d'enfants nés entre 2010 et 2015 et qui n'avaient reçu aucune dose de palivizumab. Un suivi minimal de six mois était nécessaire pour faire partie de l'étude. De plus, les auteurs ont stratifié leur analyse selon le type de cardiopathie, soit cyanogène ou non cyanogène. Les caractéristiques de cette étude sont présentées à l'annexe C du présent document.

L'étude conduite par Anderson et ses collaborateurs [2017], menée chez des enfants de moins de 24 mois recrutés aux États-Unis et au Canada, considérait une sous-population constituée d'enfants atteints de CCChs, mais qui pouvaient aussi avoir une maladie pulmonaire chronique.

2.2.4.1. Hospitalisation en raison du VRS

Dans l'étude de Chiu et ses collaborateurs [2018], qui portait sur des enfants atteints d'une CCCh, une diminution statistiquement significative de 49 % du taux d'incidence d'hospitalisations attribuables au VRS a été constatée chez ceux exposés au palivizumab comparativement aux non-exposés (ratio des taux d'incidence, RTI = 0,51; IC à 95 % : 0,28 à 0,93; $p < 0,05$). De plus, les enfants atteints d'une CCChs cyanogène et qui avaient reçu le palivizumab avaient une réduction statistiquement significative de 65 % du taux d'incidence d'hospitalisations en raison du VRS comparativement à ceux sans prophylaxie (RTI = 0,35; IC à 95 % : 0,14 à 0,90; $p < 0,05$). Une diminution a aussi été observée chez ceux atteints d'une CCChs non cyanogène et qui avaient été exposés à la prophylaxie en comparaison avec les non-exposés, mais cette réduction n'était pas significative d'un point de vue statistique (RTI = 0,65; IC à 95 % : 0,29 à 1,44; $p \geq 0,05$) (voir tableau 6).

L'étude d'Anderson et ses collaborateurs [2017] n'a pas trouvé de différence statistiquement significative pour les enfants atteints de CCChs qui avaient reçu le palivizumab en prophylaxie en ce qui a trait à la prévention des hospitalisations attribuables au VRS, que ce soit pour les enfants âgés de moins de 12 mois (prévention des hospitalisations = - 15,5 %; IC à 95 % : - 141 % à 44,6 %) ou âgés de 12 mois à 24 mois (prévention des hospitalisations = 69,2 %; IC à 95 % : - 101,6 % à 95,3 %) (voir tableau 6).

2.2.4.2. Durée du séjour à l'hôpital en raison du VRS

Bien que Chiu et ses collaborateurs [2018] aient observé une réduction du taux d'incidence concernant la durée du séjour à l'hôpital en raison du VRS des enfants atteints d'une CCChs exposés au palivizumab comparativement aux non-exposés

(lorsque les analyses avaient considéré toute la cohorte ou lorsqu'il y avait une stratification selon que la CCChs était cyanogène ou non), cette diminution n'a pas atteint le seuil de significativité statistique de 5 % : RTI = 0,40; IC à 95 % : 0,14 à 1,15 pour toute la population; RTI = 0,55; IC à 95 % : 0,14 à 2,18 pour les participants avec une cardiopathie non cyanogène; RTI = 0,27; IC à 95 % : 0,05 à 1,42 pour ceux avec une cardiopathie cyanogène (voir tableau 6).

2.2.4.3. Séjour dans une unité de soins intensifs en raison du VRS

Dans l'étude de Chiu et ses collaborateurs [2018], une diminution non statistiquement significative du taux d'incidence d'un séjour dans une unité de soins intensifs a été rapportée chez les enfants atteints d'une CCChs qui avaient reçu le palivizumab comparativement à ceux qui n'avaient reçu aucune prophylaxie. Cette diminution non statistiquement significative a été observée aussi bien pour la population totale (RTI = 0,43; IC à 95 % : 0,17 à 1,08) que dans les analyses stratifiées selon l'aspect cyanogène (RTI = 0,53; IC à 95 % : 0,16 à 1,78) ou non cyanogène (RTI = 0,35; IC à 95 % : 0,10 à 1,17) de la cardiopathie (voir tableau 6).

Tableau 6. Efficacité du palivizumab chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale avec conséquences hémodynamiques significatives comparativement à aucune prophylaxie

AUTEURS, ANNÉE	DEVIS		PALIVIZUMAB TAUX D'INCIDENCE (IC A 95 %)	AUCUNE PROPHYLAXIE TAUX D'INCIDENCE (IC A 95 %)	RATIO DES TAUX D'INCIDENCE (RTI) (IC A 95 %)
Hospitalisation en raison du VRS (nombre d'hospitalisations/1 000 personnes-jours)					
Chiu <i>et al.</i> , 2018	Cohorte rétrospective	Population totale	0,08 (0,05 à 0,12)	0,15 (0,10 à 0,20)	RTI [€] = 0,51 (0,28 à 0,93) p < 0,05
		Cardiopathie non cyanogène	0,09 (0,05 à 0,17)	0,14 (0,09 à 0,22)	RTI [€] = 0,65 (0,29 à 1,44) p ≥ 0,05
		Cardiopathie cyanogène	0,06 (0,03 à 0,12)	0,16 (0,10 à 0,25)	RTI [€] = 0,35 (0,14 à 0,90) p < 0,05
Anderson <i>et al.</i> , 2017*	Cas-témoins	Âge < 12 mois	n.r.	n.r.	EP = - 15,5 % (- 141 % à 44,6 %) (N = 126)
		Âge entre 12 et < 24 mois	n.r.	n.r.	EP = 69,2 % (- 101,6 % à 95,3 %) (N = 26)
Durée du séjour à l'hôpital en raison du VRS (nombre total de jours/1 000 personnes-jours)					
Chiu <i>et al.</i> , 2018	Cohorte rétrospective	Population totale	0,64 (0,55 à 0,75)	1,57 (1,42 à 1,74)	RTI [€] = 0,40 (0,14 à 1,15) p ≥ 0,05
		Cardiopathie non cyanogène	0,69 (0,56 à 0,85)	1,16 (0,99 à 1,36)	RTI [€] = 0,55 (0,14 à 2,18) p ≥ 0,05
		Cardiopathie cyanogène	0,58 (0,45 à 0,74)	2,10 (1,84 à 2,40)	RTI [€] = 0,27 (0,05 à 1,42) p ≥ 0,05
Séjour aux soins intensifs en raison du VRS (nombre d'admissions/1 000 personnes-jours)					
Chiu <i>et al.</i> , 2018	Cohorte rétrospective	Population totale	0,03 (0,01 à 0,06)	0,06 (0,04 à 0,11)	RTI [€] = 0,43 (0,17 à 1,08) p ≥ 0,05
		Cardiopathie non cyanogène	0,02 (0,01 à 0,07)	0,06 (0,03 à 0,12)	RTI [€] = 0,35 (0,10 à 1,18) p ≥ 0,05
		Cardiopathie cyanogène	0,04 (0,01 à 0,10)	0,07 (0,03 à 0,14)	RTI [€] = 0,53 (0,16 à 1,78) p ≥ 0,05

Abréviations : IC : intervalle de confiance; RTI : ratio des taux d'incidence.

€ Modèle statistique ajusté en fonction d'un score de propension dérivé des variables suivantes : le sexe, le type de cardiopathie congénitale, le statut de grand prématuré, le syndrome génétique et l'âge au premier diagnostic.

*Dans cette étude, les participants atteints d'une cardiopathie congénitale avec conséquences hémodynamiques significatives pouvaient aussi souffrir d'une maladie pulmonaire.

2.2.5. Enfants atteints d'une hernie diaphragmatique congénitale

Une seule étude de cohorte rétrospective française [Benoist *et al.*, 2016] correspondant aux critères de sélection a été retenue pour évaluer l'efficacité du palivizumab chez les enfants atteints d'une hernie diaphragmatique congénitale. Les caractéristiques de cette étude sont présentées à l'annexe C du présent document.

2.2.5.1. Hospitalisation en raison du VRS

Benoist et ses collaborateurs [2016] se sont intéressés aux réadmissions attribuables au VRS et donnant lieu à une hospitalisation chez les enfants atteints d'une hernie diaphragmatique congénitale. Leurs résultats suggèrent une augmentation non statistiquement significative de 67 % du risque d'hospitalisation en raison du VRS (à la suite d'une réadmission) chez les enfants atteints d'une hernie diaphragmatique congénitale qui avaient reçu le palivizumab comparativement à ceux qui n'avaient reçu aucune prophylaxie (RR = 1,67; IC à 95 % : 0,42 à 6,59; p = 0,466) (voir le tableau 7).

2.2.5.2. Respiration sifflante

Les résultats de l'étude de cohorte rétrospective de Benoist et ses collaborateurs [2016] suggère une augmentation non statistiquement significative de 9 % de la cote de la probabilité de réhospitalisation en raison d'une respiration sifflante chez des enfants atteints d'une hernie diaphragmatique congénitale qui avaient reçu le palivizumab comparativement à ceux qui n'avaient reçu aucune prophylaxie (RC = 1,12; IC à 95 % : 0,41 à 3,06; p = 0,822). Les analyses ont porté sur la sous-population pour laquelle un échantillon nasal était disponible pour tester la présence du VRS (voir tableau 7).

Tableau 7. Efficacité du palivizumab chez les enfants prématurés avec une hernie diaphragmatique congénitale comparativement à aucune prophylaxie

AUTEURS, ANNÉE	DEVIS	PALIVIZUMAB	AUCUNE PROPHYLAXIE	RISQUE RELATIF (RR) (IC A 95 %) VALEUR DE P
Hospitalisation en raison du VRS (nombre de personnes réadmisses en raison du VRS) sur le nombre de participants testés pour le VRS				
Benoist <i>et al.</i>, 2016	Cohorte rétrospective	5/12 (42 %)	2/8 (25 %)	RR* = 1,67 (0,42 à 6,59) p* = 0,466*
Respiration sifflante : nombre de personnes réadmisses pour respiration sifflante sur le nombre total de participants				
Benoist <i>et al.</i>, 2016	Cohorte rétrospective	14/53 (26 %)	8/33 (24 %)	OR = 1,12 (0,41 à 3,06) p* = 0,823

Abréviations : IC : intervalle de confiance; RR : risque relatif; VRS : virus respiratoire syncytial

* Résultat calculé par les auteurs

3. DISCUSSION

La présente revue systématique avait pour objectif de mettre à jour celle publiée en 2016 et qui portait sur l'efficacité du palivizumab donné en prophylaxie pour réduire le risque de complications chez les enfants comparativement à l'utilisation d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie. L'évaluation a été faite selon les dix paramètres de résultats précédemment utilisés. Au total, 18 études publiées entre 2016 et 2019 et respectant les critères de sélection considérés ont été retenues. Parmi elles, il y avait 1 ECRA et 17 études observationnelles (15 cohortes rétrospectives et 2 études cas-témoins).

Comparativement à la revue systématique publiée par l'INESSS en 2016, la présente revue systématique n'a repéré aucune étude qui aurait considéré la mortalité comme résultat d'intérêt ou qui se serait intéressée aux enfants atteints du syndrome de Down, ni de publications dans lesquelles la population étudiée était exclusivement composée de prématurés atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né ou de dysplasie bronchopulmonaire.

Par contre, cette mise à jour présente des résultats sur l'effet du palivizumab sur la survenue de séquelles à long terme, c'est-à-dire au-delà de la première année de vie (respiration sifflante et asthme), qui proviennent d'études ayant comme population à l'étude des enfants nés avant la 29^e SG, nés entre la 29^e et la 32^e SG, entre la 32^e et la 35^e SG, entre la 33^e et la 35^e SG ou de manière générale des enfants prématurés ou à terme, mais admissibles à recevoir le palivizumab. Elle a aussi retenu une publication portant sur les patients atteints d'une hernie diaphragmatique congénitale et une sur les enfants avec une maladie pulmonaire interstitielle.

Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble des données issues de ces études sont présentés ci-dessous en fonction des populations étudiées et un lien est établi avec les résultats de la revue systématique publiée en 2016.

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

Population mixte

Dans la revue systématique publiée en 2016, la population qualifiée de mixte combinait diverses populations, dont des enfants prématurés, des enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire, d'une MPC ou d'une cardiopathie congénitale. Dans la présente mise à jour, les études classées dans la catégorie de la population mixte ont inclus des participants recrutés selon leur âge gestationnel, leur admissibilité à recevoir la prophylaxie, la présence de maladies sous-jacentes ou le fait qu'ils étaient nés prématurément mais jugés « en santé » (sans maladie chronique ou autre condition particulière).

Enfants nés avant la 29^e SG

Dans la revue systématique initiale, une étude avait inclus des participants nés avant la 35^e SG et avait stratifié ses résultats selon trois groupes d'âge gestationnel (< 29^e SG; 29^e à 32^e SG; > 32^eSG) [Simoès *et al.*, 2007]. Cette étude a rapporté une diminution non statistiquement significative du risque d'avoir une respiration sifflante au cours de la première année de vie chez les enfants nés avant la 29^e SG exposés au palivizumab comparativement à ceux qui avaient reçu un placebo.

La présente mise à jour a recensé une publication portant sur des enfants âgés de 7 à 10 ans qui étaient nés avant la 29^e SG [Prais *et al.*, 2016]. Celle-ci rapporte un effet protecteur du palivizumab (comparativement à l'absence de prophylaxie) quant à la survenue d'épisodes de respiration sifflante au cours des deux premières années de vie, mais non à long terme, comparativement à l'absence de prophylaxie. Par contre, la proportion des diagnostics d'asthme était similaire entre les deux groupes, qu'ils aient été exposés ou non à la prophylaxie. Les analyses statistiques n'ont pas été ajustées selon des facteurs potentiellement confondants, les caractéristiques descriptives entre les groupes ne semblant pas être différentes statistiquement. Cependant, le petit nombre de participants par groupe pourrait expliquer l'apparente similarité des données descriptives. Par ailleurs, la présence d'un conflit d'intérêts ne peut être écartée pour les auteurs de cette publication.

Compte tenu du peu de données disponibles et des différents résultats trouvés, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'impact du palivizumab sur les épisodes de respiration sifflante et d'asthme chez les grands prématurés (nés avant la 29^e SG).

Enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG

Dans les trois publications sélectionnées dans la revue systématique initiale, une diminution statistiquement significative du risque d'hospitalisation en raison du VRS chez les enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG sans maladie pulmonaire chronique du nouveau-né avait été observée dans la majorité des études chez les enfants qui avaient reçu la prophylaxie comparativement à ceux qui ne l'avaient pas eue.

Les résultats trouvés dans les deux études recensées dans cette mise à jour vont dans le même sens, à savoir un effet protecteur du palivizumab quant au risque d'être hospitalisé à cause du VRS lorsqu'il est administré en prophylaxie à des enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG [Blake *et al.*, 2017; Resch *et al.*, 2017]. Toutefois, une seule de ces nouvelles publications présente des résultats statistiquement significatifs. Pour ce qui est des complications découlant de l'hospitalisation, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes exposé et non exposé à la prophylaxie quant à la durée de l'hospitalisation attribuable au VRS, au séjour dans une unité de soins intensifs, au besoin de recourir à la ventilation mécanique ou à l'oxygénothérapie en raison du VRS et à la durée de ces trois résultats d'intérêt. Ces études récentes présentent des limites qui peuvent altérer les résultats obtenus. En effet, dans celle de Blake et ses collaborateurs [2017], la mesure de l'exposition et des résultats d'intérêt considérés ne semble pas avoir été faite de manière standard à l'aide de méthodes

validées. Par exemple : l'information sur les hospitalisations et sur les tests pour le VRS (non précisés) était issue des dossiers médicaux, mais aucune étude de validation ne semble avoir été faite quant à la qualité des données extraites pour cette source; l'exposition serait basée sur une ordonnance, mais sans garantie que l'enfant aurait bien reçu le palivizumab. De plus, les résultats sont basés sur un nombre très faible d'événements (11 réhospitalisations en raison du VRS, au total). Resch et ses collaborateurs [2017] ont aussi basé la mesure de leur exposition sur l'ordonnance et non sur l'administration du palivizumab. De plus, l'attribution de l'hospitalisation au VRS pour certains sujets n'a pas été faite par un test, mais elle était basée sur une présomption de la part des auteurs. Aucune de ces études n'a fait d'ajustements selon les facteurs de confusion potentiels comme le fait d'avoir un parent fumeur ou une fratrie ou encore la fréquentation d'une garderie. Enfin, des conflits d'intérêts potentiels sont à noter pour chacune de ces publications.

La revue systématique de 2016 n'avait pas repéré de publication qui aurait considéré des séquelles à long terme au-delà de la première année de vie. Contrairement à la revue systématique initiale, cette mise à jour a permis de recenser une étude qui avait évalué la survenue d'une respiration sifflante récurrente chez des enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG et âgés de 5 à 7 ans au recrutement [Bar-Yoseph *et al.*, 2019]. Celle-ci n'a pas montré de différence statistiquement significative entre le groupe qui avait reçu la prophylaxie et celui qui ne l'avait pas eue. Cependant, plusieurs limites sont à considérer, dont la petite taille de l'échantillon. En effet, parmi les enfants admissibles à participer à cette étude, seuls 42 sur 147 (28,6 %) ont pu être recrutés; certaines données ont été collectées grâce à un questionnaire administré au parent; les analyses n'ont pas été ajustées selon les facteurs potentiellement confondants – certaines caractéristiques démographiques étant significativement différentes entre les groupes. Enfin, la présence d'un conflit d'intérêts est possible dans cette étude.

Globalement, l'exposition au palivizumab des enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG semble être associée à une diminution du nombre des hospitalisations dues au VRS. Toutefois, de nouvelles données sont requises pour savoir si la prophylaxie serait aussi bénéfique par rapport aux complications liées aux hospitalisations et connaître les effets à long terme dans cette population de patients.

Enfants nés entre la 29^e et la 35^e SG

La revue systématique initiale rapportait une réduction du nombre des hospitalisations après exposition au palivizumab comparativement à l'absence de prophylaxie ou à l'usage d'un placebo en se basant sur six publications qui avaient combiné différentes populations : enfants prématurés, enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire, d'une maladie pulmonaire chronique ou d'une cardiopathie congénitale. Par contre, dans l'unique étude qui a été incluse dans cette mise à jour, dans laquelle les participants étaient nés entre la 29^e et la 35^e SG et pouvaient présenter des comorbidités ou autres facteurs respectant les critères d'admissibilité au palivizumab, aucune différence statistiquement significative entre les groupes, exposé et non exposé, à la prophylaxie pour ce qui est du risque d'être hospitalisé en raison du VRS n'a été observée [Priante *et al.*, 2019]. Il est à noter qu'aucun ajustement selon les variables potentiellement

confondantes n'a été fait. De plus, les données sur le résultat d'intérêt ont été obtenues grâce à une entrevue téléphonique avec les parents.

Enfants nés entre la 29^e et la 36^e SG

Dans cette présente mise à jour, une étude a évalué l'association entre la prise du palivizumab et la survenue d'une hospitalisation causée par le VRS dans une cohorte d'enfants nés entre la 29^e et la 36^e SG, en stratifiant l'analyse selon l'âge gestationnel (deux strates : de la 29^e à la 32^e SG; de la 33^e à la 36^e SG) [Farber *et al.*, 2016]. Comparativement à la revue initiale (quatre publications concernées), cette nouvelle étude suggère aussi une diminution du nombre des hospitalisations en raison du VRS chez les enfants exposés à la prophylaxie par rapport aux non-exposés lorsqu'ils étaient nés entre la 29^e et la 32^e SG. Par contre, les auteurs n'ont pas trouvé de différence statistiquement significative pour ce résultat d'intérêt chez les enfants nés entre la 33^e et la 36^e SG exposés et non exposés à la prophylaxie. De plus, l'adhésion au traitement a été prise en considération et suggère que cette diminution était surtout attribuée aux enfants qui avaient reçu entre 80 et 100 % de la dose totale administrée.

Cependant, cette étude, basée sur les banques de données administratives, comporte plusieurs limites qui doivent être considérées. La mesure de l'exposition étant basée sur la délivrance du médicament à la pharmacie, certains enfants pouvaient donc ne pas avoir été réellement exposés à la prophylaxie. La possibilité d'avoir des faux négatifs pour ce qui est des tests pour le VRS est aussi à considérer, les auteurs n'ayant pas eu accès aux données de laboratoire de virologie, et certains patients auraient pu ne pas avoir été testés pour le VRS. Il est rapporté que la non-adhésion au traitement était courante dans l'échantillon. Un biais de confusion, et en particulier d'indication, peut aussi être présent – non-ajustement pour des facteurs potentiels de confusion tels qu'une condition médicale, la fréquentation d'une garderie, un parent fumeur, l'allaitement, etc. Enfin, il est à noter que seuls 3,7 % des enfants nés entre la 33^e et la 36^e SG ont été exposés au palivizumab alors que ce taux était de 41,5 % chez ceux nés entre la 29^e et la 32^e SG.

L'ajout de cette nouvelle étude semble corroborer que l'usage du palivizumab peut prévenir les hospitalisations causées par le VRS chez les enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG, mais non chez ceux nés entre la 33^e et la 36^e SG.

Enfants nés entre la 32^e et la 35^e SG

Dans la revue systématique de 2016, l'association entre la prise de palivizumab et la survenue d'une respiration sifflante au cours de la première année de vie a été évaluée dans trois études. Deux d'entre elles portaient sur des enfants nés entre la 33^e et la 35^e SG et la troisième sur ceux nés à la 35^e SG ou moins [Blanken *et al.*, 2013; Yoshihara *et al.*, 2013; Simoes *et al.*, 2007]. Les résultats de ces études indiquent que la prophylaxie diminuait le risque d'avoir une respiration sifflante. La mise à jour a permis de repérer un ECRA qui a aussi observé cette association, en plus de l'effet du palivizumab sur le développement de l'asthme [Scheltema *et al.*, 2018a]. Par contre, elle portait sur des enfants nés entre la 32^e et la 35^e SG et suivis jusqu'à l'âge de 6 ans. Elle fait suite à une première recherche qui avait suivi les participants jusqu'à 3 ans. Cette

Bien que le palivizumab semble être bénéfique pour prévenir la survenue d'épisodes de respiration sifflante au cours des premières années de vie chez les enfants nés entre la 32^e et la 35^eSG, il ne semble pas avoir d'effet sur la survenue de l'asthme. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces constats.

Une étude de cohorte rétrospective soumise pour publication, donc non repérée dans la recherche systématique de cette mise à jour, avait pour objectif d'évaluer les conséquences du retrait de la prophylaxie pour les enfants nés entre la 33^e et la 35^e SG à la suite des nouvelles recommandations publiées au Québec (Papenburg *et al.*, non publié). Les auteurs y ont comparé la survenue d'hospitalisations et des complications associées en raison d'une infection respiratoire causée par le VRS pendant quatre saisons – deux au cours desquelles le palivizumab était recommandé en prophylaxie à ces enfants et deux autres où il ne l'était plus – chez des enfants en santé nés entre la 33^e et la 35^e SG et âgés de moins de 6 mois au début ou durant l'une des quatre saisons de VRS. À la suite du retrait de l'indication de la prophylaxie pour les enfants nés entre 33 et 35 SG, une augmentation de [REDACTED]% de la cote de probabilité d'être hospitalisé à cause du VRS a été rapportée par les auteurs, comparativement aux deux saisons précédentes [REDACTED]. Considérant uniquement les cas où le VRS était confirmé en laboratoire, les auteurs rapportent que ce rapport de cotes serait non statistiquement significatif [REDACTED]. De plus, des résultats ont aussi été présentés concernant les complications liées à l'hospitalisation en raison du VRS (durée, admission aux soins intensifs, recours à l'oxygénothérapie, recours à la ventilation mécanique), mais aucun test statistique ne

semble avoir été fait pour comparer les deux groupes. Ainsi, il est difficile de tirer des conclusions dans ces circonstances.

Cette étude récente va dans le même sens que celles incluses dans la revue systématique de 2016, à savoir une diminution du nombre des hospitalisations en raison du VRS chez les enfants nés entre la 33^e et la 35^e SG et exposés au palivizumab comparativement aux non-exposés. Cependant, elle présente plusieurs limites qui peuvent altérer la qualité méthodologique et les résultats présentés. En effet, certaines données étaient collectées auprès des parents, dans les dossiers médicaux (dont la validité ne semble pas avoir été déterminée). Le médecin avait le libre choix de demander un test pour le VRS (changement de pratique entre les saisons). De plus, certains facteurs de confusion (p. ex. tabagisme) n'ont pas fait l'objet d'ajustement dans les analyses.

Comparativement à la revue systématique de 2016, le résultat d'une nouvelle publication, repérée lors de la mise à jour, indique que la prophylaxie au palivizumab prévenait de manière statistiquement significative la respiration sifflante récurrente chez les enfants japonais nés entre la 33^e et la 35^e SG [Mochizuki *et al.*, 2017; *Erratum* 2018]. Cette étude cas-témoins présente quelques différences par rapport à celles incluses dans la revue de 2016. Tout d'abord, elle évaluait l'association entre le palivizumab et la survenue d'épisodes de respiration sifflante ainsi que le développement de l'asthme à l'âge de 6 ans, dans la population totale à l'étude et dans une sous-population destinée à évaluer l'asthme atopique. Ensuite, les résultats ont été stratifiés selon la présence ou l'absence d'un historique familial d'allergie. Ainsi, les auteurs ont observé que la diminution de la survenue de la respiration sifflante récurrente était statistiquement significative seulement pour les enfants avec une histoire familiale d'allergie. Par contre, la présence d'une association entre la prise du palivizumab et la survenue de l'asthme atopique n'est pas appuyée par cette étude, que ce soit pour la population totale ou pour les sous-populations mentionnées plus haut. Par ailleurs, certaines limites sont à considérer concernant cette étude. En effet, l'usage du palivizumab reposait sur les pratiques médicales locales de chaque hôpital (étude multicentrique faite dans 52 centres médicaux) et sur la préférence des parents [Yoshihara *et al.*, 2013]. Les critères d'exposition à la prophylaxie pouvaient donc ne pas être homogènes et différer selon les centres et le choix parental. Cependant, la décision d'administrer ou non le palivizumab était prise avant le recrutement des participants, et donc elle ne devait pas avoir influé sur la participation à l'étude. La présence d'une respiration sifflante était observée par le médecin du patient, et l'information était ensuite rapportée à l'équipe de recherche par le parent. Or, ce médecin pouvait connaître le statut d'exposition au palivizumab du patient. Les auteurs ont ajusté leurs analyses, mais uniquement pour certaines variables différentes entre les groupes comme l'âge gestationnel, la présence d'un fumeur à la maison et l'histoire familiale d'allergie, ces trois paramètres étant plus élevés dans le groupe non exposé au palivizumab. Cependant, il n'est pas précisé si le tabagisme maternel gestationnel a aussi été pris en considération. Or, une étude menée par Robison et ses collaborateurs suggère que la combinaison de la prématurité et du tabagisme maternel aurait un effet plus grand sur la survenue de la respiration sifflante chez l'enfant [Robison *et al.*, 2012]. Un biais

d'indication est lié au fait qu'il pourrait exister des différences importantes entre les deux groupes. Cela justifierait que le palivizumab serait davantage prescrit à certains enfants plutôt qu'à d'autres (p. ex. pathologies sous-jacentes); ceux-ci seraient plus à risque de développer une respiration sifflante, ou que celle-ci soit détectée. D'ailleurs, selon les auteurs de cette étude, ce biais concernerait 40 % des enfants inclus. Ils rapportent aussi que d'autres facteurs pour lesquels l'information n'a pas été collectée comme les habitudes d'usage des stéroïdes et des médicaments de type érythromycine (*erythromycin-like drugs*) pourraient différer entre les groupes. La définition employée pour définir l'atopie pourrait aussi avoir un effet sur les résultats de cette étude et expliquer l'absence d'association entre l'exposition au palivizumab et l'asthme atopique. Enfin, la présence d'un conflit d'intérêts est possible dans cette étude.

En résumé, le palivizumab semble être associé à une diminution du nombre des épisodes de respiration sifflante mais non à la survenue d'asthme chez les enfants nés entre la 33^e et la 35^e SG, en particulier s'il y a une histoire familiale d'allergie. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

Enfants nés prématurément ou à terme (remplissant les critères d'admissibilité au palivizumab)

Tout comme dans la revue systématique de 2016 dans laquelle des études incluses avaient des populations hétérogènes (prématurés, avec ou sans maladie sous-jacente, etc.) et rapportaient une diminution du nombre des hospitalisations en raison du VRS après usage du palivizumab, certaines des nouvelles publications recensées par la mise à jour, avec aussi des populations hétérogènes, semblent appuyer ce constat. Ainsi, dans une étude cas-témoins récente, multicentrique, menée en Amérique du Nord et avec un échantillon de grande taille, des enfants nés à terme ou prématurément ont été recrutés parmi des enfants hospitalisés pour une infection des voies respiratoires et tous ont été testés pour le VRS par RT-PCR. Cette recherche suggère une efficacité de 58,0 % et 62,1 % du palivizumab pour prévenir, respectivement, les hospitalisations et les admissions dans une unité de soins intensifs en raison d'une infection attribuable au VRS [Anderson *et al.*, 2017]. Cette efficacité était observée dans les sous-groupes d'enfants nés avant la 29^e SG ou entre la 29^e et la 35^e SG sans maladie chronique pulmonaire ou cardiaque. Par contre, il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les participants atteints d'une maladie chronique – cardiopathie congénitale avec des conséquences hémodynamiques significatives et/ou maladie pulmonaire. Même si les auteurs avaient ajusté leurs analyses selon plusieurs facteurs de confusion potentiels, l'information n'était pas disponible pour tous les participants – p. ex. poids à la naissance, allaitement, antécédent d'admission aux soins intensifs de néonatalogie. Par ailleurs, un conflit d'intérêts potentiel est possible concernant certains auteurs de cette publication. Une autre étude observationnelle, dont tous les participants avaient été hospitalisés pour une bronchiolite attribuable au VRS, présente aussi des résultats cohérents avec les publications précédemment citées, à savoir une durée plus longue de l'hospitalisation et de l'oxygénothérapie en raison du VRS ainsi qu'un taux d'admission plus élevé aux soins intensifs pour les enfants non exposés au palivizumab alors qu'ils y étaient admissibles comparativement aux enfants qui y avaient été exposés

ou à ceux non exposés car non admissibles à recevoir la prophylaxie. Toutefois, le nombre d'enfants des sous-groupes admissibles à recevoir la prophylaxie était faible (5 enfants exposés et 9 non exposés). Enfin, un potentiel conflit d'intérêts a été relevé dans cette étude. Par contre, une dernière étude n'a pas rapporté de différence statistiquement significative en ce qui a trait aux hospitalisations en raison du VRS entre les enfants qui avaient reçu la prophylaxie et ceux qui ne l'avaient pas eue [Cetinkaya *et al.*, 2017]. Toutefois, l'étude incluait peu de patients et ne présentait pas d'ajustement selon les facteurs de confusion potentiels, ce qui peut avoir affecté les résultats.

À la différence de la revue systématique publiée en 2016 qui comportait des résultats sur la survenue de la respiration sifflante au cours de la première année chez des enfants nés entre la 33^e et la 35^e SG ou à la 35^e SG et moins qui n'étaient pas atteints de la maladie pulmonaire du nouveau-né, la présente mise à jour a repéré deux publications récentes qui ont évalué l'impact du palivizumab sur l'apparition de séquelles à long terme (asthme et respiration sifflante) en combinant des populations hétérogènes composées d'enfants prématurés ou nés à terme, avec ou sans maladies sous-jacentes ou d'autres facteurs de risque justifiant le recours au palivizumab. Ainsi, ces nouvelles données ont indiqué que la proportion d'enfants âgés de 2 à 5 ans qui ont eu au moins quatre épisodes de respiration sifflante était plus petite chez ceux nés prématurément et exposés au palivizumab que chez les enfants non exposés, nés prématurément ou à terme [Igde *et al.*, 2018]. Par contre, en ce qui concerne l'asthme, les résultats diffèrent entre les deux publications récentes. En effet, une seule rapporte une diminution significative chez les enfants qui ont reçu la prophylaxie comparativement à ceux qui ne l'ont pas reçue [Igde *et al.*, 2018]. Cependant, les auteurs n'ont pas ajusté leurs analyses selon les facteurs de confusion potentiels. Un biais d'indication pourrait aussi avoir affecté les résultats. Certains enfants nés prématurément n'avaient pas été exposés à la prophylaxie, car les critères d'indication n'étaient pas encore clarifiés – exception faite de ceux nés avant 29 semaines de grossesse qui l'ont tous reçue. L'information concernant la respiration sifflante provenait d'un questionnaire administré aux parents, et les conditions d'administration n'étaient pas précisées. Bien que la version modifiée de l'*Asthma Predictive Index* (API) soit un instrument validé pour déterminer la présence de l'asthme, l'information basée sur le diagnostic d'un médecin pourrait être biaisée dans la mesure où les enfants étaient âgés de 2 à 5 ans et qu'il est difficile d'établir un tel diagnostic avec certitude avant l'âge de 6 ans. La seconde n'a pas trouvé d'association entre la prise du palivizumab et la survenue de l'asthme, même si l'adhésion au traitement au palivizumab a été prise en considération. Cette étude était basée sur les banques de données administratives et elle a inclus quatre sous-populations de participants (mutuellement exclusives) composées d'enfants âgés de 4,5 ans à 6 ans, soit prématurés (moins de 35 SG), soit avec des maladies chroniques. Les auteurs ont eu recours à deux méthodes d'ajustement pour plusieurs facteurs de confusion; cependant, ils n'ont pas pu tenir compte d'autres variables potentiellement confondantes (tabagisme postnatal, fréquentation d'une garderie, etc.). Ils n'ont pas indiqué tous les facteurs de risque qui déterminent l'admissibilité à la prophylaxie des enfants nés entre la 32^e et la 35^e SG, certains de ces facteurs pouvant être liés à la gravité de la condition médicale sous-jacente et à son évolution. Ainsi, les auteurs ont signalé qu'un biais

d'indication pourrait encore être présent concernant les enfants à haut risque et dont l'adhésion était la plus élevée. Il pourrait y avoir un sous-diagnostic d'asthme dans la mesure où cette information était basée sur les codes ICD-9 et le recours aux médicaments pour l'asthme – non-détection des enfants asymptomatiques ou sans diagnostic. L'information sur l'exposition était aussi tirée des banques de données, ce qui ne garantit pas que tous les enfants jugés exposés avaient vraiment reçu le palivizumab. Enfin, la présence d'un conflit d'intérêts est possible.

Globalement, les données issues d'études ayant combiné des populations hétérogènes d'enfants suggèrent un effet protecteur du palivizumab contre les hospitalisations en raison du VRS. La prophylaxie serait aussi bénéfique pour prévenir la survenue d'épisodes de respiration sifflante à court ou à long terme, mais elle n'aurait pas d'effet sur le développement de l'asthme. Cependant, compte tenu des limites et différences entre les études observationnelles considérées, d'autres recherches avec des devis plus robustes (p. ex. ECRA, méta-analyse) sont requises pour confirmer ou infirmer ces conclusions.

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

La revue systématique de 2016 indiquait que le palivizumab était efficace pour réduire le risque d'hospitalisation en raison du VRS chez les enfants prématurés qui ne sont pas atteints d'une maladie pulmonaire du nouveau-né. Peu de données scientifiques étaient disponibles sur les autres paramètres de résultats évalués. La revue systématique de 2016 reposait sur différents documents, notamment une revue systématique de la littérature sur des ECRA et des études observationnelles comportant une méta-analyse, 3 ECRA et 6 études observationnelles. Aucune nouvelle étude ne portant que sur des participants prématurés sans maladie pulmonaire du nouveau-né n'a été retenue pour la présente mise à jour.

Enfants atteints du syndrome de Down

Une seule étude observationnelle ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du palivizumab chez les enfants atteints du syndrome de Down a été recensée au cours de la revue systématique de 2016. Une diminution statistiquement significative du nombre d'hospitalisations attribuables au VRS avait été rapportée. Différentes limitations méthodologiques appréciables avaient été observées, et il n'avait pas été possible de tirer une conclusion à propos de l'efficacité du palivizumab en prophylaxie sur la base de cette seule recherche. Aucune nouvelle étude n'a été retenue dans le cadre de cette mise à jour de la revue systématique.

Enfants atteints d'une maladie pulmonaire

Dans la revue systématique publiée en 2016, les trois études sélectionnées qui ont évalué l'efficacité du palivizumab comparativement à l'utilisation d'un placebo chez des enfants atteints d'une maladie pulmonaire chronique ou de dysplasie bronchopulmonaire ont rapporté une diminution statistiquement significative du nombre des hospitalisations en raison du VRS. Aucune nouvelle publication satisfaisant aux critères d'inclusion n'a

été retenue concernant la dysplasie bronchopulmonaire. Cependant, la mise à jour a repéré une étude qui contenait un sous-groupe avec uniquement une maladie pulmonaire chronique [Anderson *et al.*, 2017], mais qui n'a pas rapporté de différence à propos de l'efficacité du palivizumab entre les enfants exposés et non exposés à la prophylaxie. Une étude portant sur les enfants souffrant d'une maladie pulmonaire interstitielle traitée avec des corticostéroïdes a aussi été trouvée [Drummond *et al.*, 2016]. Aucune différence statistiquement significative entre les enfants exposés au palivizumab et ceux non exposés quant à la survenue d'une hospitalisation en raison du VRS, à la durée du séjour et à l'admission aux soins intensifs n'y a été trouvée. Étant donné la faible taille de l'échantillon, aucun ajustement n'a pu être fait concernant les facteurs de confusion potentiels. En se basant sur cette étude seulement, il est difficile de tirer des conclusions définitives quant à l'efficacité du palivizumab chez les enfants atteints d'une maladie pulmonaire interstitielle et traités avec des corticostéroïdes.

Enfants atteints de fibrose kystique

Selon la revue systématique publiée en 2016, les données alors disponibles étaient insuffisantes pour conclure à un effet préventif du palivizumab chez les enfants atteints de fibrose kystique dans la mesure où les études sélectionnées rapportaient des réductions non statistiquement significatives du nombre d'hospitalisations attribuables au VRS dans cette population. Dans la présente mise à jour, ce constat demeure le même.

En effet, même si les deux études de cohortes rétrospectives publiées et incluses ici [Bjornson *et al.*, 2018; Groves *et al.*, 2016] rapportent que les enfants exposés au palivizumab avaient moins de risques d'être hospitalisés à cause du VRS, une seule a indiqué un résultat statistiquement significatif [Groves *et al.*, 2016]. Alors que l'absence d'association entre l'exposition au palivizumab et la survenue d'une hospitalisation observée dans une des études [Bjornson *et al.*, 2018] pourrait être expliquée par le taux peu élevé d'enfants hospitalisés qui ont été testés pour le VRS (53,3 %), l'autre étude présentait des limites importantes de nature à compromettre les résultats significatifs trouvés. Tout d'abord, les auteurs [Groves *et al.*, 2016] n'ont pas fait d'ajustement selon des facteurs potentiellement confondants comme la présence d'un parent fumeur. Ensuite, les enfants du groupe exposé étaient nés, et donc recrutés, plus tard (2002-2007) comparativement au groupe non exposé (1997-2002), c'est-à-dire après l'administration routinière du palivizumab aux patients avec fibrose kystique. Selon les auteurs, il est possible que l'amélioration de la prise en charge des enfants atteints de fibrose kystique avec le temps ait été accompagnée d'une diminution du besoin d'hospitaliser ce type de patients. Ainsi, la réduction du nombre des hospitalisations chez les enfants qui avaient reçu la prophylaxie (nés plus tard) pourrait être liée aux changements de pratique plutôt qu'au palivizumab. Quant aux complications liées aux hospitalisations en raison du VRS, les deux études rapportent une durée de séjour à l'hôpital plus courte pour le groupe exposé au palivizumab comparativement au groupe non exposé, cette diminution n'étant statistiquement significative que dans l'étude de Bjornson [2018]. Les deux groupes étaient similaires en ce qui concerne le séjour aux soins intensifs, le recours à la ventilation mécanique et leur durée respective. Il est aussi à noter que dans cette étude, les enfants exposés au palivizumab était significativement

nés à un âge gestationnel plus jeune, avaient un plus faible poids à la naissance et étaient moins susceptibles d'avoir de la fratrie, comparativement aux enfants non exposés à la prophylaxie.

Compte tenu des limites inhérentes à ces deux publications (petite taille de l'échantillon, absence d'ajustement selon les facteurs de confusion potentiels, devis, recrutement sur des périodes différentes, etc.), les auteurs reconnaissent que leurs études ne permettent pas d'apporter des conclusions convaincantes quant à la recommandation de prescrire du palivizumab aux enfants atteints de fibrose kystique. Un conflit d'intérêts potentiel est possible pour certains auteurs de l'article de Bjornson [2018].

En résumé, malgré la publication de nouvelles études sélectionnées pour la mise à jour de la revue systématique, les données fournies ne permettent toujours pas d'appuyer un effet bénéfique du palivizumab chez les enfants atteints de fibrose kystique.

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

Dans la revue systématique publiée en 2016, les deux études répertoriées [Harris *et al.*, 2011; Feltes *et al.*, 2003] qui concernaient les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale ont rapporté une diminution du nombre des hospitalisations en raison du VRS chez les participants qui avaient reçu le palivizumab en prophylaxie comparativement à ceux qui avaient reçu un placebo – diminution statistiquement significative dans une seule étude (ECRA), celle de Feltes [2003].

Dans cette mise à jour, deux nouvelles études respectant les critères de sélection ont été retenues. La première faite à Taiwan ne ciblait que des enfants souffrant d'une cardiopathie congénitale avec des conséquences hémodynamiques significatives [Chiu *et al.*, 2018] et elle a aussi conclu que les enfants avec ce type de pathologie et exposés au palivizumab avaient moins de risque d'être hospitalisés à cause du VRS comparativement aux non-exposés. La deuxième étude présentait des résultats secondaires reposant sur une sous-population composée d'enfants atteints d'une cardiopathie congénitale avec des conséquences hémodynamiques significatives et pouvant aussi avoir une maladie pulmonaire chronique [Anderson *et al.*, 2017]. Cette étude n'a pas montré que le palivizumab était efficace pour prévenir les hospitalisations en raison du VRS (ces résultats sont présentés dans la section Population mixte).

Les résultats des analyses en sous-groupes selon la présence d'une cardiopathie cyanogène ou non cyanogène diffèrent entre l'étude sélectionnée dans la revue systématique de 2016 [Feltes *et al.*, 2003] et celle de la mise à jour [Chiu *et al.*, 2018]. En effet, la publication plus récente rapporte une diminution du risque statistiquement significative chez les enfants avec une cardiopathie cyanogène seulement, bien qu'il y ait numériquement une diminution des hospitalisations chez les enfants avec une cardiopathie non cyanogène. Feltes et ses collaborateurs [2003] concluent l'inverse, soit une association entre la prise du palivizumab et la réduction du nombre des hospitalisations en raison du VRS chez les enfants atteints d'une cardiopathie non cyanogène. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les études ont été menées dans divers pays et sous des latitudes différentes et par un taux d'hospitalisation

en raison du VRS plus élevé chez les patients avec une cardiopathie non cyanogène du groupe non exposé comparativement à ceux de l'étude de Chiu [2018]. Toutefois, ces auteurs ont eu recours à un test moins sensible que la PCR pour détecter les infections attribuables au VRS, cela pouvant expliquer le nombre plus faible d'enfants qui auraient été hospitalisés à cause de ce virus. Il est aussi à noter que tous les patients n'étaient pas testés pour le RSV dans la période pré-palivizumab. Finalement, Chiu et ses collaborateurs ont eu recours à un groupe témoin historique (*historic control*), ce qui aurait pu biaiser la détection du virus et altérer les résultats – sur ou sous-estimation de l'effet du palivizumab. Ces deux publications ont fait état d'une diminution de la durée du séjour à l'hôpital en raison du VRS dans le groupe exposé au palivizumab, mais celle-ci n'était significative que dans l'étude de Feltes [2003]. Chiu et ses collaborateurs [2018] rapportent aussi une réduction non statistiquement significative de la fréquence des séjours aux soins intensifs en raison du VRS, aussi bien dans leur analyse globale que dans l'analyse en sous-groupes – cardiopathie cyanogène ou non cyanogène.

Compte tenu des nouvelles données recensées avec cette mise à jour, le palivizumab semble être associé à une diminution du nombre des hospitalisations en raison du VRS chez les enfants atteints d'une cardiopathie congénitale avec des conséquences hémodynamiques significatives. Toutefois, des études supplémentaires semblent requises pour confirmer si l'efficacité du palivizumab est supérieure pour un type de cardiopathie plutôt qu'un autre (cyanogène ou non cyanogène).

Enfants atteints d'une hernie diaphragmatique congénitale

Contrairement à la revue systématique initialement publiée par l'INESSS en 2016, la recherche bibliographique menée pour la présente mise à jour a permis de repérer une publication (cohorte rétrospective) qui a évalué l'efficacité du palivizumab chez les enfants atteints d'une hernie diaphragmatique congénitale [Benoist *et al.*, 2016]. Selon cette étude, les enfants atteints de ce type de malformation et exposés au palivizumab auraient une augmentation non statistiquement significative du risque d'être hospitalisés (à la suite d'une réadmission) en raison du VRS et d'avoir une réhospitalisation attribuable à une respiration sifflante comparativement aux enfants non exposés. En termes de limites, la petite taille de l'échantillon peut avoir limité la puissance statistique de l'étude et les auteurs n'ont pas ajusté les risques relatifs selon les facteurs de confusion potentiels. La collecte des données dépendait des médecins à chaque visite de routine de l'enfant dans le centre de référence et elle n'était pas basée sur un questionnaire validé. De plus, l'attribution de l'hospitalisation au VRS n'a pas pu être testée chez tous les participants. Les résultats quant au risque d'être hospitalisé en raison du VRS après avoir été exposé au palivizumab peuvent donc avoir été biaisés – sur ou sous-estimation du risque associé à la prophylaxie. Compte tenu des faiblesses de cette étude et puisqu'elle est la seule à avoir été sélectionnée, il est difficile de déterminer l'effet du palivizumab chez les enfants atteints d'une hernie diaphragmatique congénitale.

Enfants qui résident dans les collectivités éloignées

Dans la revue systématique publiée par l'INESSS en 2016, deux études avaient été recensées à ce sujet. Les résultats de ces études indiquaient une diminution du risque d'hospitalisation en raison du VRS chez les enfants résidant dans les collectivités éloignées qui avaient reçu le palivizumab comparativement à ceux qui n'avaient pas reçu le traitement. La présente mise à jour n'a repéré qu'un seul document, publié par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). L'un des objectifs de ce rapport était d'évaluer la réduction du fardeau engendré par les hospitalisations attribuables au VRS après inclusion des enfants en santé et nés à terme âgés de moins de trois mois.

Cette évaluation reposait sur la comparaison de trois saisons du VRS, de 2013 à 2016, avant l'implantation des nouvelles recommandations sur l'immunoprophylaxie à quatre saisons après l'implantation, de 2016 à 2020. Toutefois, seuls les résultats suivant la première période d'intervention, c'est-à-dire du 1^{er} janvier au 30 juin 2017, sont présentés.

Pour atteindre cet objectif, la population à l'étude comprenait les enfants âgés de moins de un an, résidant au Nunavik, pendant la période allant du 1^{er} novembre 2013 au 30 juin 2017 et qui avaient été hospitalisés au moins une fois pour une infection respiratoire. Les données ont été extraites du fichier MED-ECHO, et elles portaient sur un total de 314 hospitalisations. Parmi ces dernières, 267 enfants ont subi le test et 78 ont eu un résultat positif pour le VRS : 66 pendant la période de préimplantation des nouvelles recommandations et 12 après l'implantation.

De plus, près de 10 % des enfants de la cohorte de naissance avaient reçu l'immunoprophylaxie avant l'implantation des nouveaux critères alors que la quasi-totalité (95 %) avaient été exposés à au moins une dose de palivizumab en période de postimplantation.

Par ailleurs, un test plus sensible de détection du VRS (PCR) a été plus souvent utilisé après l'implantation comparativement à la période précédente.

Sur les 12 enfants qui avaient été hospitalisés en raison du VRS après l'implantation des nouvelles recommandations, 6 étaient admissibles au palivizumab et 5 l'ont effectivement reçu. Cette information n'est pas présentée pour la période de préimplantation. Aussi, les auteurs rapportent que la présence simultanée de plusieurs autres virus, en plus du VRS, a rendu difficile de déterminer le rôle du VRS dans ces hospitalisations, et donc la proportion du fardeau engendré par les hospitalisations attribuables au VRS qui pouvaient être évitées : 8 enfants sur 12 (67 %) avaient jusqu'à 4 virus respiratoires en plus du VRS.

Compte tenu de la petite taille de la population ciblée et de la variabilité intrinsèque aux saisons de VRS, les auteurs de ce rapport ont conclu que les résultats, basés sur une seule période d'intervention, n'étaient pas suffisants pour évaluer l'impact, en matière de fardeau engendré par les hospitalisations attribuables au VRS, de la recommandation d'inclure les enfants en santé du Nunavik nés à terme et âgés de moins de trois mois à la liste des enfants admissibles à l'immunoprophylaxie au palivizumab.

3.2. Forces et limites

Tout comme la revue systématique publiée sur le même thème en 2016 par l'INESSS, la présente mise à jour 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 de la littérature, il est peu probable que des études pertinentes aient échappé à cette recherche. Toutefois, les résultats de cette mise à jour de la revue systématique de la littérature comportent des limites qui viennent principalement des études retenues.

Tout d'abord, notre recension des écrits n'a pas permis de repérer des publications portant sur l'efficacité du palivizumab en prophylaxie en comparaison avec l'utilisation d'un placebo ou l'absence de prophylaxie chez les enfants immunodéprimés, atteints d'une maladie métabolique ou du syndrome de Down, 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. Aucune conclusion sur l'effet positif ou négatif du palivizumab chez ces populations ne peut être tirée de la présente revue systématique.

Une autre limite importante de cette mise à jour repose sur le fait que la quasi-totalité des études qui respectaient les critères de sélection étaient des études observationnelles. En effet, 17 des 18 études retenues étaient soit des cohortes rétrospectives (15/17) soit des cas-témoins (2/17). Un seul ECRA a donc été sélectionné.

Les études observationnelles offrent la possibilité d'évaluer l'efficacité des médicaments en général et du palivizumab en particulier, dans les conditions réelles d'utilisation où les médecins et les parents décident ensemble d'avoir ou non recours au palivizumab en prophylaxie pour traiter un enfant. Cependant, elles sont aussi propices aux biais. Tout d'abord, un biais de sélection pouvait être présent dans plusieurs d'entre elles. En effet, elles ne tenaient pas compte des facteurs qui pouvaient influencer sur l'usage ou le non-usage de la prophylaxie, par exemple le revenu des parents ou l'accès à une assurance. Les différences entre les participants et les non-participants n'étaient pas rapportées dans les publications. De plus, elles étaient aussi susceptibles de contenir un biais d'information. Plusieurs études ont collecté les données sur l'exposition et les résultats d'intérêt concernés à partir de sources qui n'étaient pas nécessairement toutes validées. Ainsi, la prise du palivizumab pouvait être basée sur l'ordonnance du médecin ou sur la délivrance du médicament à la pharmacie, ce qui ne garantissait pas que l'enfant avait bien été exposé à la prophylaxie. La survenue des résultats d'intérêt pouvait être documentée à partir des dossiers médicaux ou parfois auprès des parents, l'attribution de l'infection au VRS pouvait être basée sur des tests moins sensibles que la PCR et tous les participants n'étaient pas systématiquement testés pour le VRS puisque la décision de procéder à ces tests pouvait dépendre du choix médecin traitant, augmentant ainsi le risque d'avoir des faux négatifs. La collecte d'autres renseignements pouvait aussi avoir été faite à l'aide de questionnaires administrés aux parents sans que

soient précisées dans les articles les conditions d'administration ou s'ils avaient été validés avant d'être utilisés. Un biais de confusion, et en particulier d'indication, serait présent dans ces études observationnelles. Pour plusieurs d'entre elles, les analyses reposaient sur la comparaison simple entre les groupes considérés ou sur les rapports de cotes ou le risque relatif bruts. Ainsi, les résultats étaient souvent non ajustés selon des facteurs de confusion importants malgré la présence de différences qui pouvaient être significatives dans les caractéristiques de base entre les groupes (âge gestationnel, maladie sous-jacente, tabagisme, allaitement, etc.), certainement à cause de la petite taille de l'échantillon ou encore de l'absence des données nécessaires pour réaliser des analyses multivariées. Une estimation biaisée de l'efficacité du palivizumab sur les résultats d'intérêt considérés peut donc en résulter. De plus, à l'exception du rapport de l'INSPQ sur la population du Nunavik, l'évaluation de co-infections au VRS et d'autres virus respiratoires, qui suivent un profil saisonnier similaire, n'a pas été considérée dans les études observationnelles et l'ECRA, ce qui peut mener à un biais de confusion. Par ailleurs, le faible nombre de participants recrutés pour certaines études pourrait engendrer un manque de puissance statistique et fournir une mesure imprécise de l'effet du palivizumab. L'ensemble des différences qui existent entre toutes ces études rend difficile la comparaison entre elles. Dans la mesure où il existe une variation de la distribution annuelle de l'épidémie du VRS dépendamment des régions, des années et des sous-types (A ou B) en circulation, cela peut avoir un impact sur les taux d'hospitalisation en raison du VRS s'ils sont évalués pendant plusieurs saisons dans une même étude ou dans différents pays selon les articles, engendrant ainsi un biais dont l'effet sur les résultats est impossible à mesurer. Aussi, le recrutement et l'évaluation des participants pouvaient avoir été faits pendant plusieurs années au cours desquelles des changements dans les pratiques médicales ou de prise en charge pouvaient être survenus, par exemple comparaison de cohortes prospectives d'enfants exposés au palivizumab à des cohortes historiques d'enfants qui répondaient aux critères d'admissibilité pour recevoir le palivizumab avant le début du programme d'immunoprophylaxie ou amélioration de la prise en charge des patients avec fibrose kystique accompagnée d'une diminution du besoin d'hospitaliser ces patients. Ces études différaient aussi en ce qui concerne les caractéristiques des populations à l'étude. Ainsi, certains articles limitaient leur recrutement à une seule tranche d'âge gestationnel ou une population avec une condition médicale particulière, alors que d'autres avaient des critères d'inclusion plus larges : enfant grand prématuré, né à terme, avec ou sans condition médicale sous-jacente, etc. Les effets considérés ainsi que les périodes de suivi pouvaient aussi être différents entre les études sélectionnées. L'adhésion (ou du moins l'observance) était rarement rapportée dans les publications retenues, or celle-ci pourrait avoir un effet important sur les résultats présentés. De plus, des différences quant à la prestation de soins et aux critères d'hospitalisation sont envisageables puisque les études ont été menées dans différents pays. 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.

Bien que les ECRA soient connus pour contenir moins de biais, celui retenu pour cette mise à jour est susceptible d'en présenter, en particulier en ce qui a trait au biais d'information. En effet, l'information sur l'asthme (résultat d'intérêt de l'étude) était soit basée sur un questionnaire administré au parent – il n'était alors plus à l'aveugle – soit obtenue par l'intermédiaire du médecin traitant de l'enfant qui pouvait aussi savoir si l'enfant avait été exposé au palivizumab ou non.

Enfin, un seul document, portant sur les enfants résidant dans des collectivités éloignées, a été considéré pour cette mise à jour. Ce rapport de l'INSPQ portait sur la population du Nunavik. Cependant, du fait de la petite taille de l'échantillon et de la variabilité intrinsèque aux saisons de VRS, aucune conclusion ne pouvait être tirée quant à l'efficacité du palivizumab pour prévenir les hospitalisations attribuables au VRS à la suite des nouvelles recommandations publiées en 2016.

CONCLUSION

Le présent projet avait pour objectif la mise à jour de la revue systématique de la littérature, publiée en 2016 par l'INESSS, sur l'effet du palivizumab en prophylaxie sur la diminution des complications associées au VRS chez les enfants. Globalement, les nouvelles données vont dans le sens d'un effet protecteur du palivizumab concernant les hospitalisations en raison du VRS, en particulier pour les enfants nés entre la 29^e et la 32^e SG et ceux atteints d'une cardiopathie congénitale avec des conséquences hémodynamiques significatives. De plus, les études récentes semblent corroborer l'efficacité du palivizumab pour prévenir les épisodes de respiration sifflante à court terme chez les enfants nés entre la 32^e et la 35^e SG et entre la 33^e et la 35^e SG. Par contre, la prophylaxie n'aurait pas d'impact sur le développement de l'asthme, quelle que soit la population d'enfants considérée – prématurés, avec ou sans maladie sous-jacente. Cependant, compte tenu des limites et différences entre les études observationnelles examinées, d'autres recherches avec des devis plus robustes (p. ex. ECRA, méta-analyse) sont requises pour confirmer ces constats. Parmi les nouvelles données publiées, certaines tendent vers un effet bénéfique du palivizumab chez les enfants atteints de fibrose kystique mais d'autres études sont nécessaires pour appuyer cette observation. L'efficacité du palivizumab dans certaines populations, dont celles avec une maladie pulmonaire chronique, une maladie pulmonaire interstitielle, une hernie diaphragmatique congénitale et les enfants résidant dans des communautés éloignées, demeure trop peu documentée pour pouvoir en tirer des conclusions définitives. Par ailleurs, les données proviennent d'études avec plusieurs limites méthodologiques.

Enfin, aucune nouvelle étude n'a été recensée sur l'efficacité du palivizumab en prophylaxie, comparativement à l'utilisation d'un placebo ou à l'absence de prophylaxie, chez les enfants immunodéprimés, ceux atteints d'une maladie métabolique ou du syndrome de Down, dans les populations exclusivement composées de prématurés atteints d'une maladie pulmonaire chronique du nouveau-né ou de dysplasie bronchopulmonaire, chez les enfants qui présentent un trouble neuromusculaire grave affectant la fonction respiratoire, qui présentent une anomalie des voies aériennes supérieures affectant la fonction respiratoire ou qui sont issus d'une naissance multiple en santé dont le jumeau est admissible au palivizumab.

RÉFÉRENCES

- Abushahin A, Janahi I, Tuffaha A. Effectiveness of palivizumab immunoprophylaxis in preterm infants against respiratory syncytial virus disease in Qatar. *Int J Gen Med* 2018;11:41-6.
- Al Harbi AS. War against respiratory syncytial virus. An 8-year experience at a tertiary hospital. *Saudi Med J* 2018;39(12):1200-6.
- Alansari K, Toaimah FH, Almatar DH, El Tatawy LA, Davidson BL, Qusad MI. Monoclonal antibody treatment of RSV bronchiolitis in young infants: A randomized trial. *Pediatrics* 2019;143(3):e20182308.
- Amitai N, Stafler P, Mussaffi H, Zahav MM, Blau H, Prais D. Long term effect of palivizumab immunization on children born before 29 weeks gestation. *Eur Respir J* 2017;50(Suppl 61):PA2081 [abstract].
- Anderson EJ, Carosone-Link P, Yogev R, Yi J, Simoes EA. Effectiveness of palivizumab in high-risk infants and children: A propensity score weighted regression analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(8):699-704.
- Bar-Yoseph R, Haddad J, Hanna M, Kessel I, Kugelman A, Hakim F, Bentur L. Long term follow-up of Palivizumab administration in children born at 29-32 weeks of gestation. *Respir Med* 2019;150:149-53.
- Belleudi V, Trotta F, Pinnarelli L, Davoli M, Addis A. Neonatal outcomes following new reimbursement limitations on palivizumab in Italy. *Arch Dis Child* 2018;103(12):1163-7.
- Benoist G, Mokhtari M, Deschildre A, Khen-Dunlop N, Storme L, Benachi A, Delacourt C. Risk of readmission for wheezing during infancy in children with congenital diaphragmatic hernia. *PLoS One* 2016;11(5):e0155556.
- Bjornson C, Chan P, Li A, Paes B, Lanctôt KL, Mitchell I. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in infants with cystic fibrosis: Is there a need? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018;37(6):1113-8.
- Blake SM, Tanaka D, Bendz LM, Staebler S, Brandon D. Evaluation of the financial and health burden of infants at risk for respiratory syncytial virus. *Adv Neonatal Care* 2017;17(4):292-8.
- Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, Bont L. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368(19):1791-9.
- Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the epidemiology and burden of severe respiratory syncytial virus infection among infants and children in western countries. *Infect Dis Ther* 2016;5(3):271-98.
- Butt ML, Elliott L, Paes BA. Respiratory syncytial virus hospitalization and incurred morbidities the season after prophylaxis. *Paediatr Child Health* 2018;23(7):441-6.
- Byington CL et Munoz FM. Palivizumab prophylaxis for healthy preterm infants: More data supporting American academy of pediatrics guidelines. *Pediatrics* 2016;138(2):e20161494.

- Capizzi A, Silvestri M, Orsi A, Cutrera R, Rossi GA, Sacco O. The impact of the recent AAP changes in palivizumab authorization on RSV-induced bronchiolitis severity and incidence. *Ital J Pediatr* 2017;43(1):71.
- Carbonell-Estrany X. RSV prevention in infancy and asthma in later life. *Lancet Respir Med* 2018;6(7):e31.
- Carroll KN, Gebretsadik T, Escobar GJ, Wu P, Li SX, Walsh EM, et al. Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants and development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139(1):66-71.e3.
- Cetinkaya M, Oral TK, Karatekin S, Cebeci B, Babayigit A, Yesil Y. Efficacy of palivizumab prophylaxis on the frequency of RSV-associated lower respiratory tract infections in preterm infants: Determination of the ideal target population for prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(9):1629-34.
- Cheng J, Zhao C, Lee HJ. Does influenza vaccination or RSV prophylaxis impact resource utilization for children after the diagnosis of airway disorders? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;120:20-4.
- Chiu SN, Wang JN, Fu YC, Chung HT, Chang LY, Wu MH, et al. Efficacy of a novel palivizumab prophylaxis protocol for respiratory syncytial virus infection in congenital heart disease: A multicenter study. *J Pediatr* 2018;195:108-14.e1.
- Chu PY, Hornik CP, Li JS, Campbell MJ, Hill KD. Respiratory syncytial virus hospitalisation trends in children with haemodynamically significant heart disease, 1997-2012. *Cardiol Young* 2017;27(1):16-25.
- Clark AL, Pozotrigio M, Mathew S, Liu D, Prockop SE, Ruggiero JM, et al. Retrospective evaluation of palivizumab efficacy and safety for RSV prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: A single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(3 Suppl):S161 [abstract 205].
- Claydon J, Popescu CR, Shaiba L, Christopherson C, Human D, Taylor R, et al. Outcomes related to respiratory syncytial virus with an abbreviated palivizumab regimen in children with congenital heart disease: A descriptive analysis. *CMAJ Open* 2019;7(1):E88-E93.
- Critical Appraisal Skills Programme (CASP). CASP Checklists [site Web]. Oxford, Royaume-Uni : CASP; 2018. Disponible à : <https://casp-uk.net/casp-tools-checklists/>.
- DeVincenzo JP, Ambrose CS, Makari D, Weiner LB. Evaluation of recent New Vaccine Surveillance Network data regarding respiratory syncytial virus hospitalization rates in US preterm infants. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(4):971-5.
- Drummond D, Thumerelle C, Reix P, Fayon M, Epaud R, Clement A, et al. Effectiveness of palivizumab in children with childhood interstitial lung disease: The French experience. *Pediatr Pulmonol* 2016;51(7):688-95.
- Fang L et Wang J. Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis and asthma symptoms development in prematurity with bronchopulmonary dysplasia. *Allergy* 2018;73(Suppl 105):310 [abstract 0572].
- Farber HJ, Buckwold FJ, Lachman B, Simpson JS, Buck E, Arun M, et al. Observed effectiveness of palivizumab for 29–36-week gestation infants. *Pediatrics* 2016;138(2):e20160627.

- 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.
- Fergie J, Goldstein M, Krilov L, Brannman L, Wade S, Kong A. Respiratory syncytial virus hospitalization rates among term and preterm infants before and after changes to the American Academy of Pediatrics guidance on immunoprophylaxis, 2011-2017. *J Manag Care Spec Pharm* 2018;24(10-a):S67 [abstract J4].
- Fink A, Graff GR, Rosenfeld M, Byington C, Saiman L. Association of palivizumab use in CF infants with longitudinal outcomes. *Pediatr Pulmonol* 2016;51(Suppl 45):324 [abstract 47].
- French CE, McKenzie BC, Coope C, Rajanaidu S, Paranthaman K, Pebody R, et al. Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: A systematic review. *Influenza Other Respir Viruses* 2016;10(4):268-90.
- Goldstein M, Krilov L, Fergie J, McLaurin K, Wade S, Diakun D, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization rates and costs among full-term and preterm infants before and after implementation of the 2014 American Academy of Pediatrics guidance on immunoprophylaxis. *J Manag Care Spec Pharm* 2017;23(10-a):S62 [abstract J3].
- Goldstein M, Krilov LR, Fergie J, McLaurin KK, Wade SW, Diakun D, et al. Respiratory syncytial virus hospitalizations among U.S. preterm infants compared with term infants before and after the 2014 American Academy of Pediatrics guidance on immunoprophylaxis: 2012–2016. *Am J Perinatol* 2018;35(14):1433-42.
- Granbom E, Fernlund E, Sunnegardh J, Lundell B, Naumburg E. Respiratory tract infection and risk of hospitalization in children with congenital heart defects during season and off-season: A Swedish national study. *Pediatr Cardiol* 2016;37(6):1098-105.
- Gross I, Siedner-Weintraub Y, Abu Ahmad W, Bar-Oz B, Eventov-Friedman S. National evidence in Israel supporting reevaluation of respiratory syncytial virus prophylactic guidelines. *Neonatology* 2017;111(3):240-6.
- Groves HE, Jenkins L, Macfarlane M, Reid A, Lynn F, Shields MD. Efficacy and long-term outcomes of palivizumab prophylaxis to prevent respiratory syncytial virus infection in infants with cystic fibrosis in Northern Ireland. *Pediatr Pulmonol* 2016;51(4):379-85.
- Haerskjold A, Linder M, Henriksen L, Thomsen SF, Kieler H, Ravn H, Stensballe LG. Palivizumab exposure and the risk of autoimmune disease: A cross-national cohort study. *Paediatr Drugs* 2016;18(6):435-41.
- Hammoud MS, Al-Taiar A, Raina A, ElSORI D, Al-Qabandi S, Al-Essa M. Use of palivizumab with other infection control measures to control respiratory syncytial virus outbreaks in neonatal care units. *J Trop Pediatr* 2016;62(5):409-14.
- 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.

- Igde M, Kabasakal H, Ozturk O, Karatekin G, Aygun C. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus and subsequent development of asthma. *Minerva Pediatr* 2018;70(3):252-9.
- Igde M, Kabasakal H, Ozturk O, Karatekin G, Aygun C. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus and subsequent development of asthma. *Allergy* 2016;71(Suppl 102):534 [abstract 1174].
- 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. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/Revue_syst%C3%A9matique_Synagis_VF.pdf.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Les normes de production des revues systématiques – Guide méthodologique. Document rédigé par Valérie Martin et Jolianne Renaud sous la direction de Pierre Dagenais. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/INESSS_Normes_production_revues_systematiques.pdf.
- Kong AM, Krilov LR, Fergie J, Goldstein M, Diakun D, Wade SW, et al. The 2014-2015 national impact of the 2014 American Academy of Pediatrics guidance for respiratory syncytial virus immunoprophylaxis on preterm infants born in the United States. *Am J Perinatol* 2018;35(2):192-200.
- Kua KP et Lee SW. Systematic review of the safety and efficacy of palivizumab among infants and young children with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 2017;37(6):755-69.
- Lee RL, Brown RF, Gebretsadik T, Hartert TV, Dupont WD, Wu P. Alternative viewpoint: Efficacy and effectiveness of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in children with cystic fibrosis – An unsolved question with more to be asked. *Pharmacotherapy* 2017;37(11):e120-1.
- Li A, Wang DY, Lanctôt KL, Mitchell I, Paes BA. Comparing first- and second-year palivizumab prophylaxis in patients with hemodynamically significant congenital heart disease in the CARESS database (2005-2015). *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(5):445-50.
- Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev* 2018 [Epub ahead of print].
- Metz J, Eber E, Resch B. Respiratory syncytial virus infection-associated hospitalization rates in infants and children with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36(6):545-8.
- Mitchell M et O'Reilly K. A service review of the palivizumab outpatient RSV prophylaxis clinic. *Arch Dis Child* 2018;103(2):e1 [abstract P05].
- Mitra S, El Azrak M, McCord H, Paes BA. Hospitalization for respiratory syncytial virus in children with Down syndrome less than 2 years of age: A systematic review and meta-analysis. *J Pediatr* 2018a;203:92-100.e3.

- Mitra S, McCord H, El Azrak M, Paes B. Does presence of Down syndrome increase respiratory syncytial virus (RSV) related hospitalization in children less than 2 years of age? A systematic review and meta-analysis. *Paediatr Child Health* 2018b;23(Suppl 1):e45-6 [abstract 117].
- Mochizuki H. Erratum: Palivizumab prophylaxis in preterm infants and subsequent recurrent wheezing. Six-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197(5):685.
- Mochizuki H et Simoes EA. Reply: Preventing respiratory syncytial virus infection to prevent asthma: The missing link. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(1):117.
- Mochizuki H, Kusuda S, Okada K, Yoshihara S, Furuya H, Simoes EA. Palivizumab prophylaxis in preterm infants and subsequent recurrent wheezing. Six-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196(1):29-38.
- Narbona-Lopez E, Uberos J, Checa-Ros A, Rodriguez-Belmonte R, Muñoz-Hoyos A. Prevention of syncytial respiratory virus infection with palivizumab: Descriptive and comparative analysis after 12 years of use. *Minerva Pediatr* 2018;70(6):513-8.
- Newby B et Sorokan T. Respiratory syncytial virus infection rates with limited use of palivizumab for infants born at 29 to 31+6/7 weeks gestational age. *Can J Hosp Pharm* 2017;70(1):13-8.
- Olicker A, Li H, Tatsuoka C, Ross K, Trembath A, Hibbs AM. Have changing palivizumab administration policies led to more respiratory morbidity in infants born at 32-35 weeks? *J Pediatr* 2016;171:31-7.
- Oz-Alcalay L, Ashkenazi S, Glatman-Freedman A, Weisman-Demri S, Lowenthal A, Livni G. Hospitalization for respiratory syncytial virus bronchiolitis in the palivizumab prophylaxis era: Need for reconsideration of preventive timing and eligibility. *Isr Med Assoc J* 2019;21(2):110-5.
- Paes B, Rodgers-Gray B, Carbonell-Estrany X. Resolving the debate on RSV prophylaxis in late preterm Infants. Dans : *The burden of respiratory syncytial virus infection in the young and the old*. Londres, Angleterre : IntechOpen; 2019. Disponible à : <https://www.intechopen.com/online-first/resolving-the-debate-on-rsv-prophylaxis-in-late-preterm-infants>.
- Park B, Park GW, Kim N, Yang H, Won S, Lee YJ. Risk of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants with Down syndrome: A nationwide population-based study in Korea. *Allergy* 2018;73 (Suppl 105):310 [abstract 0573].
- Prais D, Kaplan E, Klinger G, Mussaffi H, Mei-Zahav M, Bar-Yishay E, et al. Short- and long-term pulmonary outcome of palivizumab in children born extremely prematurely. *Chest* 2016;149(3):801-8.
- Priante E, Tavella E, Girardi E, Militello MA, Mardegan V, Maule MM, et al. Restricted palivizumab recommendations and the impact on RSV hospitalizations among infants born at > 29 weeks of gestational age: An Italian multicenter study. *Am J Perinatol* 2019;36(S 02):S77-S82.
- Rajah B, Sanchez PJ, Garcia-Maurino C, Leber A, Ramilo O, Mejias A. Impact of the updated guidance for palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus infection: A single center experience. *J Pediatr* 2017;181:183-8.e1.

- Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13(9):2138-49.
- Resch B, Liziczai K, Reiterer F, Freidl T, Haim M, Urlesberger B. Respiratory syncytial virus associated hospitalizations in children with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Neonatol* 2018;59(2):184-8.
- Resch B, Bramreiter VS, Kurath-Koller S, Freidl T, Urlesberger B. Respiratory syncytial virus associated hospitalizations in preterm infants of 29 to 32 weeks gestational age using a risk score tool for palivizumab prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(6):1057-62.
- Resch B, Kurath-Koller S, Hahn J, Raith W, Köstenberger M, Gamillscheg A. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations over three consecutive seasons in children with congenital heart disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(7):1165-9.
- Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD007743.
- Robison RG, Kumar R, Arguelles LM, Hong X, Wang G, Apollon S, et al. Maternal smoking during pregnancy, prematurity and recurrent wheezing in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 2012;47(7):666-73.
- Rowan CM, Gertz SJ, Zinter MS, Moffet J, Bajwa RPS, Barnum JL, Kong M. A multicenter investigation of respiratory syncytial viral infection in children with hematopoietic cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2018;20(3):e12882.
- Sanchez-Luna M, Medrano C, Lirio J. Down syndrome as risk factor for respiratory syncytial virus hospitalization: A prospective multicenter epidemiological study. *Influenza Other Respir Viruses* 2017;11(2):157-64.
- Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, Blanken MO, Rovers MM, Naaktgeboren CA, et al. Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: A randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018a;6(4):257-64.
- Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, Blanken MO, Rovers MM, Naaktgeboren CA, et al. RSV prevention in infancy and asthma in later life - Authors' reply. *Lancet Respir Med* 2018b;6(7):e33.
- Shao PL. The effect of palivizumab prophylaxis on respiratory syncytial virus-associated hospitalizations in infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Neonatol* 2018;59(2):111.
- Silvestri M, Marando F, Costanzo AM, di Luzio Paparatti U, Rossi GA. Respiratory Syncytial Virus-associated hospitalization in premature infants who did not receive palivizumab prophylaxis in Italy: A retrospective analysis from the Osservatorio Study. *Ital J Pediatr* 2016;42:40.
- Simoes EA, Bont L, Manzoni P, Fauroux B, Paes B, Figueras-Aloy J, et al. Past, present and future approaches to the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in children. *Infect Dis Ther* 2018;7(1):87-120.
- 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.

- Soraiz MG, Andres SB, Castro SB, Alvarez MF, Micheli DC, Bauer G. Palivizumab in infants less than 1 year with hemodynamically significant congenital heart disease in Argentina: A comparative study with historical control group. *Cardiol Young* 2017;27(Suppl 4):S165-6 [abstract P2182].
- Tsilika L, Batra D, Prayle AP, Hurley M, Bhatt JM. Comparison of RSV hospitalisation in preterm infants with chronic lung disease who do not qualify for palivizumab prophylaxis with those who qualify in Nottingham, UK. *Thorax* 2017a;72(Suppl 3):A127 [abstract P82].
- Tsilika L, Batra D, Prayle AP, Hurley M, Bhatt JM. What is the ideal target preterm population that might benefit from the expensive palivizumab prophylaxis? *Thorax* 2017b;72(Suppl 3):A126-7 [abstract P81].
- Walpert AS, Thomas ID, Lowe MC Jr, Seckeler MD. RSV prophylaxis guideline changes and outcomes in children with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2018;13(3):428-31.
- Winterstein AG, Choi Y, Cody Meissner H. Association of age with risk of hospitalization for respiratory syncytial virus in preterm infants with chronic lung disease. *JAMA Pediatr* 2018;172(2):154-60.
- Wong SK, Li A, Lanctôt KL, Paes B. Adherence and outcomes: A systematic review of palivizumab utilization. *Expert Rev Respir Med* 2018;12(1):27-42.
- Wu P, Escobar GJ, Gebretsadik T, Carroll KN, Li SX, Walsh EM, et al. Effectiveness of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in reducing bronchiolitis hospitalizations among high-risk infants. *Am J Epidemiol* 2018;187(7):1490-500.
- 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.
- Zembla TN, Bushee GM, Willoughby RE. Impact of American Academy of Pediatrics palivizumab guidance for children ≥ 29 and < 35 weeks of gestational age. *J Pediatr* 2019;209:125-9.
- Zuccotti G et Fabiano V. Indications to respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in the 29-32 wGA group: Is there still room for debating? *Ital J Pediatr* 2017;43(1):17.

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

PubMed (NLM) Date du repérage : décembre 2015 Limite : aucune Dernière mise à jour : avril 2019 (2016 -; anglais, français)	
#1	Antibodies, Monoclonal, Humanized[mh] OR Antiviral Agents[mh] OR Immunoglobulins[mh] OR Palivizumab[mh] 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 sandoglobulin*[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]
#2	Respiratory Syncytial Virus Infections/prevention and control[mh] 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]))
#3	Infant[mh] OR Child[mh] OR Adolescent[mh] OR Minors[mh] OR Puberty[mh] OR Pediatrics[mh] OR Schools[mh] 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*
#4	#1 AND #2 AND #3

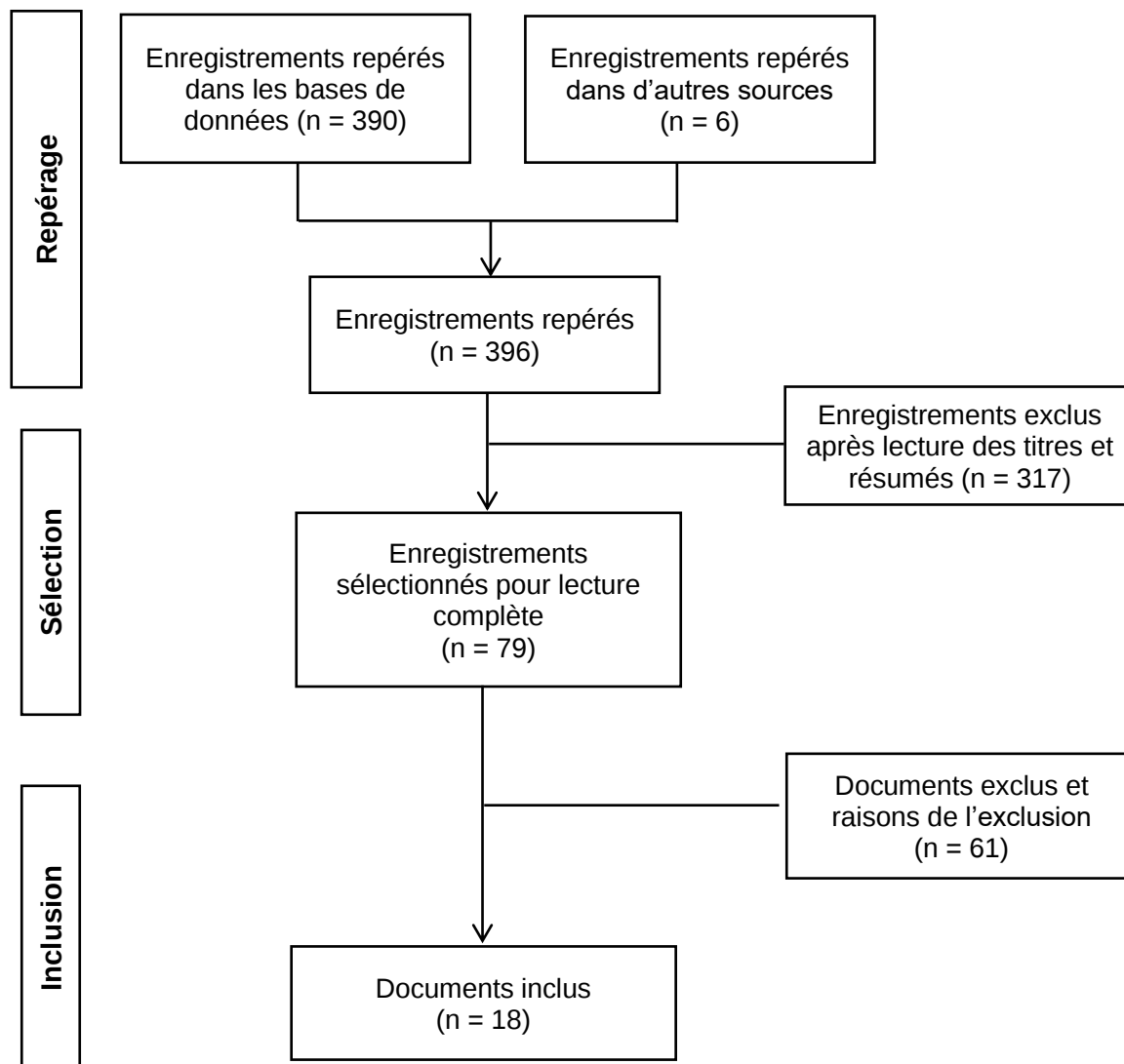
* troncature; / qualificatif de descripteur; [mh] descripteur; [tiab] titre ou résumé

Embase (Ovid) Date du repérage : décembre 2015 Limite : aucune Dernière mise à jour : avril 2019 (2016 -; anglais, français)	
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* gammar OR gammimmune OR gamulin OR globuman OR glovenin i OR

ANNEXE B

Sélection des publications

Figure B1. Diagramme de flux (période de janvier 2016 à avril 2019)



NB : un document inclus [Mochizuki *et al.*, 2017] contenait des erreurs et a fait l'objet de la publication d'un erratum [Mochizuki, 2018]. Bien que ce dernier ait été utilisé pour extraire des données corrigées, il n'a pas été comptabilisé dans le présent diagramme de flux.

Liste des articles inclus

Auteur (année)	Titre
Liste des articles inclus à partir de la banque Endnote (n = 16/72)	
Anderson <i>et al.</i> , 2017	Effectiveness of palivizumab in high-risk infants and children: A propensity score weighted regression analysis
Bar-Yoseph <i>et al.</i> , 2019	Long term follow-up of Palivizumab administration in children born at 29-32 weeks of gestation
Benoist <i>et al.</i> , 2016	Risk of readmission for wheezing during infancy in children with congenital diaphragmatic hernia
Bjornson <i>et al.</i> , 2018	Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in infants with cystic fibrosis: Is there a need?
Blake <i>et al.</i> , 2017	Evaluation of the financial and health burden of infants at risk for respiratory syncytial virus
Carroll <i>et al.</i> , 2017	Respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants and development of childhood asthma
Cetinkaya <i>et al.</i> , 2017	Efficacy of palivizumab prophylaxis on the frequency of RSV-associated lower respiratory tract infections in preterm infants: Determination of the ideal target population for prophylaxis
Chiu <i>et al.</i> , 2018	Efficacy of a novel palivizumab prophylaxis protocol for respiratory syncytial virus infection in congenital heart disease: A multicenter study
Drummond <i>et al.</i> , 2016	Effectiveness of palivizumab in children with childhood interstitial lung disease: The French experience
Groves <i>et al.</i> , 2016	Efficacy and long-term outcomes of palivizumab prophylaxis to prevent respiratory syncytial virus infection in infants with cystic fibrosis in Northern Ireland
Igde <i>et al.</i> , 2018	Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus and subsequent development of asthma
Mochizuki <i>et al.</i> , 2017	Palivizumab prophylaxis in preterm infants and subsequent recurrent wheezing. Six-year follow-up study
Oz-Alcalay <i>et al.</i> , 2019	Hospitalization for respiratory syncytial virus bronchiolitis in the palivizumab prophylaxis era: Need for reconsideration of preventive timing and eligibility
Prais <i>et al.</i> , 2016	Short- and long-term pulmonary outcome of palivizumab in children born extremely prematurely
Resch <i>et al.</i> , 2017	Respiratory syncytial virus associated hospitalizations in preterm infants of 29 to 32 weeks gestational age using a risk score tool for palivizumab prophylaxis
Scheltema <i>et al.</i> , 2018a	Respiratory syncytial virus prevention and asthma in healthy preterm infants: A randomised controlled trial
Liste des articles inclus à partir de la recherche manuelle (n = 2)	
Farber <i>et al.</i> , 2016	Observed effectiveness of palivizumab for 29–36-week gestation infants
Priante <i>et al.</i> , 2019	Restricted palivizumab recommendations and the impact on RSV hospitalizations among infants born at > 29 weeks of gestational age: An Italian multicenter study

Liste des articles exclus et raisons de l'exclusion

Auteur (année)	Raisons de l'exclusion
Abushahin <i>et al.</i> , 2018	Devis – sans comparateur adéquat (placébo ou absence de prophylaxie)
Al Harbi, 2018	Devis – sans comparateur adéquat (placébo ou absence de prophylaxie)
Alansari <i>et al.</i> , 2019	Intervention – palivizumab n'est pas administré en prophylaxie
Amitai <i>et al.</i> , 2017	Type de publication – résumé de conférence
Belleudi <i>et al.</i> , 2018	Devis – n'est pas une étude de cohorte ou cas-témoins. Évaluation de l'impact des lignes directrices
Bont <i>et al.</i> , 2016	Résultats non pertinents
Butt <i>et al.</i> , 2018	Devis – sans comparateur adéquat (placébo ou absence de prophylaxie)
Byington et Munoz, 2016	Type de publication – commentaire
Capizzi <i>et al.</i> , 2017	Devis – lettre à l'éditeur
Carbonell-Estrany, 2018	Type de publication – correspondance
Cheng <i>et al.</i> , 2019	Devis – étude sur les habitudes de vaccination
Chu <i>et al.</i> , 2017	Devis – n'est pas une étude de cohorte ou cas-témoins. Évaluation des tendances des hospitalisations dues au VRS et autres résultats associés
Clark <i>et al.</i> , 2016	Type de publication – résumé de conférence
Claydon <i>et al.</i> , 2019	Devis – sans comparateur adéquat (placébo ou absence de prophylaxie)
DeVincenzo <i>et al.</i> , 2016	Devis – sans comparateur adéquat (placébo ou absence de prophylaxie)
Fang et Wang, 2018	Type de publication – résumé de conférence
Fergie <i>et al.</i> , 2018	Type de publication – résumé de conférence
Fink <i>et al.</i> , 2016	Type de publication – résumé de conférence
French <i>et al.</i> , 2016	Devis – revue systématique sans méta-analyse
Goldstein <i>et al.</i> , 2018	Devis – n'est pas une étude de cohorte ou cas-témoins. Évaluation de l'impact des lignes directrices
Goldstein <i>et al.</i> , 2017	Type de publication – résumé de conférence
Granbom <i>et al.</i> , 2016	Devis – sans comparateur adéquat (placébo ou absence de prophylaxie)
Gross <i>et al.</i> , 2017	Devis – sans comparateur adéquat (placébo ou absence de prophylaxie)
Haerskjold <i>et al.</i> , 2016	Résultats – variable d'efficacité non pertinente
Hammoud <i>et al.</i> , 2016	Intervention – palivizumab n'est pas en prophylaxie
Igde <i>et al.</i> , 2016	Type de publication – résumé de conférence
Kong <i>et al.</i> , 2018	Devis – sans comparateur adéquat (placébo ou absence de prophylaxie). Évaluation de l'impact de lignes directrices
Kua et Lee, 2017	Devis – revue systématique sans méta-analyse
Lee <i>et al.</i> , 2017	Type de publication – point de vue
Li <i>et al.</i> , 2017	Devis – sans comparateur adéquat (placébo ou absence de prophylaxie)
Luna <i>et al.</i> , 2018	Devis – revue narrative
Metz <i>et al.</i> , 2017	Résultats – sans information complète sur les variables d'efficacité pertinentes

Auteur (année)	Raisons de l'exclusion
Mitchell et O'Reilly, 2018	Type de publication – résumé de conférence
Mitra <i>et al.</i> , 2018b	Type de publication – résumé de conférence
Mitra <i>et al.</i> , 2018a	Devis – sans comparateur adéquat (placébo ou absence de prophylaxie).
Mochizuki et Simoes, 2017	Type de publication – correspondance
Narbona-Lopez <i>et al.</i> , 2018	Devis – sans comparateur adéquat (placébo ou absence de prophylaxie)
Newby et Sorokan, 2017	Résultats – variable d'efficacité non pertinente
Olicker <i>et al.</i> , 2016	Devis – sans comparateur adéquat (placébo ou absence de prophylaxie)
Paes <i>et al.</i> , 2019	Devis – revue narrative
Park <i>et al.</i> , 2018	Type de publication – résumé de conférence
Rajah <i>et al.</i> , 2017	Devis – sans comparateur adéquat (placébo ou absence de prophylaxie)
Resch <i>et al.</i> , 2016	Devis – la définition de l'exposition est un <i>proxy</i> , incertitude quant à la validité des expositions
Resch, 2017	Résultats non pertinents
Resch <i>et al.</i> , 2018	Devis – la définition de l'exposition est un <i>proxy</i> , incertitude quant à la validité des expositions
Robinson <i>et al.</i> , 2016	Résultats non pertinents
Rowan <i>et al.</i> , 2018	Population – enfants de moins de 21 ans Devis – étude sur les habitudes de traitement pour les greffes de cellules hématopoïétiques
Sanchez-Luna <i>et al.</i> , 2017	Devis – sans comparateur adéquat (placébo ou absence de prophylaxie)
Scheltema <i>et al.</i> , 2018b	Type de publication – correspondance
Shao, 2018	Type de publication – lettre à l'éditeur
Silvestri <i>et al.</i> , 2016	Intervention – seulement les nourrissons qui n'ont pas reçu de prophylaxie au palivizumab sont inclus
Simoes <i>et al.</i> , 2018	Résultats non pertinents
Soraiz <i>et al.</i> , 2017	Type de publication – résumé de conférence
Tsilika <i>et al.</i> , 2017a	Type de publication – résumé de conférence
Tsilika <i>et al.</i> , 2017b	Type de publication – résumé de conférence
Walpert <i>et al.</i> , 2018	Devis – sans comparateur adéquat (placébo ou absence de prophylaxie)
Winterstein <i>et al.</i> , 2018	Devis – sans comparateur adéquat (placébo ou absence de prophylaxie)
Wong <i>et al.</i> , 2018	Résultats – variable d'efficacité non pertinente
Wu <i>et al.</i> , 2018	Devis – deux types d'immunoprophylaxie confondus (immunoglobuline intraveineuse et palivizumab)
Zembles <i>et al.</i> , 2019	Devis – n'est pas une étude de cohorte ou cas-témoin. Évaluation de l'impact de lignes directrices
Zuccotti et Fabiano, 2017	Type de publication – lettre à l'éditeur et étude économique

ANNEXE C

Liste et caractéristiques des études incluses

Tableau C1. Caractéristiques des études observationnelles sur l'efficacité du palivizumab comparativement à aucune prophylaxie

AUTEUR	DEVIS	DATE À L'ÉTUDE (LIEU)	PARTICIPANTS	MÉTHODE UTILISÉE POUR LE DIAGNOSTIC DU VRS	PROPHYLAXIE PAR PALIVIZUMAB NOMBRE DE PARTICIPANTS	AUCUNE PROPHYLAXIE PAR PALIVIZUMAB NOMBRE DE PARTICIPANTS
Anderson et al., 2017	Cas-témoins	4 saisons de VRS 2002 à 2006 (États-Unis et Canada)	Enfants âgés de 12 mois ou moins nés à un âge gestationnel de moins de 36 semaines; enfants âgés de moins de 24 mois avec une cardiopathie congénitale significative sur le plan hémodynamique et/ou une maladie pulmonaire chronique qui requiert une intervention médicale et qui ont été hospitalisés pour une infection aiguë des voies respiratoires inférieures	RT-PCR	434	415
Bar-Yoseph et al., 2019	Étude de cohorte rétrospective	2007 à 2010 (Israël)	Enfants nés entre 2007 et 2010 à un âge gestationnel de 29 à 32 semaines, âgés de plus de 5 ans.	Non rapportée	15	27
Benoist et al., 2016	Étude de cohorte rétrospective	2009 à 2013 (France)	Enfants avec diagnostic de hernie diaphragmatique congénitale, soit avant la naissance, soit immédiatement après la naissance, et en vie à la sortie de l'hôpital.	Non rapportée	Nombre total dans l'étude : 53	Nombre total dans l'étude : 33
					Nombre total d'hospitalisations dues au VRS = 12	Nombre total d'hospitalisations dues au VRS = 8
Bjornson et al., 2018	Étude de cohorte rétrospective	Groupe 1 : 2000 à 2009 (Canada)	Enfants âgés de moins de 2 ans avec diagnostic de fibrose kystique	PCR ou dosage enzymatique ou immunofluorescence ou culture virale sur des écouvillons	183	84

		Groupe 2 : 2005 à 2017 (Canada)	Enfants âgés de moins de 2 ans avec diagnostic de fibrose kystique enrôlés dans le programme CARESS.	nasopharyngés, des aspirats ou des lavages obtenus des patients au cours de leur maladie respiratoire		
Blake et al., 2017	Étude de cohorte rétrospective	4 saisons du VRS 2012 à 2016 (États-Unis)	Enfants nés à un âge gestationnel de 29 semaines à moins de 32 semaines entre le 1 ^{er} octobre 2012 et le 31 mars 2016.	Le diagnostic d'infection par le VRS est confirmé par un test en laboratoire, mais les tests utilisés ne sont pas précisés.	Non rapporté	Non rapporté
Carroll et al., 2017	Étude de cohorte rétrospective	1996 à 2003 (États-Unis)	Enfants enrôlés par KPNC (Kaiser Permanente Northern California) ou TennCare durant leur première année de vie et entre 4,5 et 6 ans.	Non rapportée	505 (Maladies pulmonaires chroniques)	146 (Maladies pulmonaires chroniques)
					1 391 (< 29 semaines)	759 (< 29 semaines)
					1 821 (≥ 29 à < 32 semaines)	1 327 (≥ 29 à < 32 semaines)
					505 (EGA entre 32 et 35 semaines + autres facteurs de risque)	112 (EGA entre 32 et 35 semaines + autres facteurs de risque)
Cetinkaya et al., 2017	Étude de cohorte prospective	1 saison du VRS 2015 à 2016 (Turquie)	Enfants nés à un âge gestationnel de ≤ 37 semaines, âgés de ≤ 1 an au début de la saison du VRS et admis au service d'urgence pédiatrique avec des résultats cliniques d'infection des voies respiratoires inférieures.	Test de détection des antigènes dans les sécrétions nasales	33	169
Chiu et al., 2018	Étude de cohorte rétrospective	2013 à 2015 (Taiwan) 2010 à 2015 (Taiwan)	Traitement : Enfants de moins de 1 an, nés avec une cardiopathie congénitale et qui ont reçu au moins une dose de palivizumab. Comparateur : Enfants de moins de 1 an, nés avec une cardiopathie congénitale et qui n'ont reçu aucune dose de palivizumab.	Test immunologique	705 (après appariement)	705 (après appariement)

Drummond et al., 2016	Étude de cohorte rétrospective	2007 à 2013 (France)	Enfants nés entre janvier 2007 et décembre 2013, avec diagnostic d'une maladie pulmonaire interstitielle avant l'âge de 24 mois, pouvant recevoir des corticostéroïdes	Immunofluorescence ou PCR	16 patients-saison	18 patients-saison
Farber et al., 2016	Étude de cohorte rétrospective	3 saisons de VRS 2012 à 2014 (États-Unis)	Enfants nés à un âge gestationnel de 29 à 36 semaines sans maladie chronique, âgés de 6 mois ou moins au début de la saison du VRS et nés avant le 31 décembre de leur première saison du VRS en 2012, 2013 et 2014.	Non rapportée	843 (29-32 semaines)	1 188 (29-32 semaines)
					442 (33-36 semaines)	11 624 (33-36 semaines)
Groves et al., 2016	Étude de cohorte rétrospective	1997 à 2007 (Irlande)	Enfants âgés de 6 ans avec un diagnostic néonatal de la fibrose kystique : - Une cohorte née avant l'instauration de la prophylaxie durant la période de 1997 à 2002; - Une cohorte née après l'instauration de la prophylaxie durant la période de 2002 à 2007.	PCR	45	47
Igde et al., 2018	Étude de cohorte rétrospective	2008 à 2011 (Turquie)	Enfants âgés de 2 à 5 ans et suivi de 2008 à 2011	Non rapportée	113 (né avant terme)	113 (né avant terme)
						113 (né après terme)
Mochizuki et al., 2017	Étude cas-témoins prospective	1 saison du VRS 2007 à 2008 (Japon)	Enfants nés à un âge gestationnel de 33 semaines à 35 semaines suivis de 0 à 6 ans	Non rapportée	345	95
Oz-Alcalay et al., 2019	Étude de cohorte rétrospective	2015 à 2016 (Israël)	Enfants atteints de bronchiolite aiguë suivant un VRS confirmé microbiologiquement et admis au cours de l'étude de 2 ans allant de janvier 2015 à décembre 2016.	PCR	5 (présence de maladies sous-jacentes/ admissible à recevoir la prophylaxie et l'ayant reçue)	306 (absence de maladies sous-jacentes)
						106 (présence de maladies sous-jacentes/ non admissible à recevoir la prophylaxie)

						9 (présence de maladies sous- jacentes/ admissible à recevoir la prophylaxie mais ne l'ayant pas reçue)
Prais et al., 2016	Étude de cohorte rétrospective	2000 à 2003 (Israël)	Enfants âgés de 7 à 10 ans, nés entre 2000 et 2003 avec un âge gestationnel inférieur à 29 semaines	Non rapportée	30 (après le programme d'immunoprophylaxie de 2001 à 2003)	33 (avant le programme d'immunoprophylaxie de 2000 à 2001)
Priante et al., 2019	Étude de cohorte rétrospective	2 saisons du VRS 2015 à 2017 (Italie)	Enfants nés à un âge gestationnel de 29 à 35 semaines ou moins entre le 15 mars 2015 et le 14 mars 2014.	Dosage enzymatique ou immunofluorescence ou PCR ou une culture virale.	Saison 1 95 (5 doses de 15 mg/kg données à raison d'une dose par mois)	Saison 1 167
					Saison 2 53 (5 doses de 15 mg/kg données à raison d'une dose par mois)	Saison 2 221
Resch et al., 2017	Étude de cohorte rétrospective	Au moins deux saisons de VRS consécutives 2004 à 2012 (Autriche)	Enfants nés à un âge gestationnel de 29 semaines à moins de 33 semaines entre le 1 ^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2012.	ELISA	262	527

Abréviations : 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 immunosorbent assay*; PCR : réaction en chaîne par polymérase (de l'anglais - *polymerase chain reaction*); RT-PCR : réaction en chaîne par polymérase après transcriptase (de l'anglais *reverse transcriptase amplification - Polymerase chain*); VRS : virus respiratoire syncytial.

Tableau C2. Caractéristiques de l'essai clinique à répartition aléatoire sur l'efficacité du palivizumab comparativement au placebo

AUTEURS	DEVIS	DATES À L'ÉTUDE (LIEU)	PARTICIPANTS	MÉTHODE UTILISÉE POUR LE DIAGNOSTIC DU VRS	PROPHYLAXIE PAR PALIVIZUMAB : NOMBRE D'ENFANTS (POSOLOGIE)	PLACÉBO : NOMBRE D'ENFANTS (POSOLOGIE)
Scheltema et al., 2018a	Répartition aléatoire [1:1] 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	199 enfants suivis sur 214 participants initiaux	196 enfants suivis 215 participants initiaux

Abréviations : RT-PCR : réaction en chaîne par polymérase après transcriptase (de l'anglais *reverse transcriptase amplification - Polymerase chain*); VRS : virus respiratoire syncytial.

*Cette information provient de la 1^{ère} publication [Blanken *et al.*, 2013] à laquelle a fait suite la présente étude [Scheltema *et al.*, 2018a]. L'étude initiale était en double insu, mais l'étude actuelle est en simple insu puisque les parents ont été informés du traitement reçu par l'enfant en cours de suivi.

ANNEXE D

Évaluation de la qualité méthodologique des publications

Tableau D1. Évaluation de la qualité méthodologique des études de cohortes selon la grille CASP-cohorte

Item	Question	Bar-Yoseph et al., 2019		Benoist et al., 2016		Bjornson et al., 2018		Blake et al., 2017		Carroll et al., 2017	
		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
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	oui	oui	non	non	oui	oui	nsp	non	oui	oui
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	oui	oui	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	oui	oui	non	non	oui	oui
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	nsp	non	oui	oui
6b	Le suivi des sujets était-il assez long?	non	non	oui	oui	oui	oui	nsp	non	oui	oui
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	non	non	nsp	non	oui	oui	non	non	oui	oui
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	oui	oui	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Considération éthique et conflits d'intérêts		Apparence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Absence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Apparence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Apparence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Apparence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique	

Abréviation : nsp : ne sait pas

Item	Question	Cetinkaya et al., 2017		Chiu et al., 2018		Drummond et al., 2016		Farber et al., 2016		Groves et al., 2016	
		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
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	oui	oui
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	nsp	non	oui	oui	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	oui	oui	non	non
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	oui	oui	oui	oui	nsp	nsp	nsp	nsp	oui	oui
6b	Le suivi des sujets était-il assez long?	oui	oui	nsp	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	oui	oui	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	oui	oui	oui	non	non	oui	nsp	oui	oui	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	

Abréviation : nsp : ne sait pas

Item	Question	Igde <i>et al.</i> , 2018		Oz-Alcalay <i>et al.</i> , 2019		Prais <i>et al.</i> , 2016		Priante <i>et al.</i> , 2019		Resch <i>et al.</i> , 2017	
		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
2	La cohorte a-t-elle été recrutée d'une manière acceptable?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
3	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	non	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	non
4	Les résultats sont-ils mesurés précisément, de façon à réduire le biais?	oui	oui	oui	oui	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	non	non	nsp	nsp	non	non	non	non
6a	Le suivi des sujets était-il exhaustif?	oui	oui	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
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	oui	oui	nsp	non	oui	non	oui	oui	oui	non
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	oui	oui	nsp	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Considération éthique et conflits d'intérêts		Absence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Apparence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Apparence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Apparence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Apparence de conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique	

Abréviation : nsp : ne sait pas

Tableau D2. Évaluation de la qualité méthodologique des études cas-témoins selon la grille CASP

Item	Question	Anderson et al., 2017		Mochizuki et al., 2017	
		1	2	1	2
1	L'étude repose-t-elle sur une question bien définie?	oui	oui	oui	oui
2	Les auteurs ont-ils utilisé une méthode appropriée pour répondre à leur question?	oui	oui	oui	oui
3	Les cas ont-ils été recrutés d'une manière acceptable?	oui	oui	oui	oui
4	Les témoins ont-ils été recrutés d'une manière acceptable?	oui	oui	nsp	oui
5	L'exposition est-elle mesurée précisément, de façon à réduire le biais?	nsp	nsp	non	non
6a	De quels facteurs confusionnels les auteurs ont-ils tenu compte?	oui	oui	oui	oui
6b	Les auteurs ont-ils tenu compte des facteurs confusionnels potentiels dans la méthodologie de l'étude et/ou dans leur analyse?	oui	oui	oui	oui
9	Les résultats vous semblent-ils crédibles?	oui	oui	oui	oui
10	Les résultats peuvent-ils s'appliquer à la population d'ici?	oui	oui	non	non
11	Les résultats de cette étude correspondent-ils à ceux des études précédentes?	oui	oui	oui	oui
Considération éthique et conflits d'intérêts		Absence d'un conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique		Absence d'un conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique	

Abréviation : nsp : ne sait pas

Tableau D3. Évaluation de la qualité méthodologique des essais cliniques à répartition aléatoire selon la grille CASP

Item	Question	Scheltema et al., 2018a	
		1	2
1	L'essai repose-t-il sur une question bien définie?	oui	oui
2	L'affectation des patients aux traitements a-t-elle été faite de manière aléatoire?	oui	oui
3	Les patients admis à l'essai ont-ils tous été pris en considération à la fin de l'essai?	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
5	Au début de l'essai, les groupes étaient-ils similaires?	oui	oui
6	Mis à part l'intervention à l'étude, les groupes ont-ils été traités de la même façon?	oui	oui
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 peuvent-ils s'appliquer dans votre milieu (ou à la population locale)?	oui	oui
10	Les auteurs ont-ils pris en considération tous les paramètres cliniques importants?	oui	oui
11	Les inconvénients et les coûts sont-ils justifiés compte tenu des avantages?	s.o.	s.o.
Considération éthique et conflits d'intérêts		Apparence d'un conflit d'intérêts déclaré avec l'industrie pharmaceutique	

Abréviation : s.o : sans objet

ANNEXE E

Traitement des commentaires de la lectrice externe

COMMENTAIRES DE LA LECTRICE EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE PROJET
La section 2.2.1 est très difficile à lire. Elle contient beaucoup de sous-catégories de tranche d'âge ayant pour résultante trop de chiffres par paragraphe. À la section 2.2.1.1, peut-être les catégories "nés entre 29 et 35 SG" et "nés entre 29 et 36 SG" pourraient-elles être fusionnées. Pour la section 2.2.1.9, la catégorie entre 32 et 35 SG et la catégorie 33 et 35 les sections pourraient aussi être fusionnées, de même dans la section 2.2.1.9.2 Asthme pour les catégories "enfants nés entre 32 et 35 SG" et "enfants nés entre 33 et 35 SG". Il n'y aurait pas ou peu de répercussions au niveau de la signification clinique et ça permettrait une synthèse plus concise. Heureusement, le tableau 3 aide le lecteur à s'y retrouver. Encore une fois de diminuer le nombre de catégories aiderait à la compréhension. Tous les tableaux permettent une meilleure compréhension. Trop de tranches d'âge sans réelle répercussion clinique dans la catégorie population mixte	La section 2.2.1 ne pourra pas être modifiée afin de répondre à des objectifs précis et internes à l'INESSS en lien avec la réévaluation des critères de remboursement du palivizumab.
Je nuancerais peut-être la conclusion pour les enfants atteints de FKP. Il n'y a effectivement que 2 études et la population étudiée est petite, mais c'est la réalité clinique, il y a peu d'enfants FKP. Les 2 études vont dans le même sens, mais 1 des 2 n'atteint pas une différence statistiquement significative. Plus d'études sont nécessaires, mais les données actuelles tendent vers un effet protecteur.	La modification suivante a été apportée aux sections concernées : <i>Parmi les nouvelles données publiées, certaines tendent vers un effet bénéfique du palivizumab chez les enfants atteints de fibrose kystique mais d'autres études sont nécessaires pour appuyer cette observation.</i>
Il serait intéressant d'avoir une section sur les effets bénéfiques de la réduction des facteurs de risque environnementaux, dont le tabac, la surpopulation (overcrowding), la fréquentation de garderie, les précautions de base (hygiène	Bien qu'il soit fort intéressant d'inclure une section sur les points évoqués, ces derniers dépassent l'objectif du présent projet et ne pourront pas être rajoutés au document.

COMMENTAIRES DE LA LECTRICE EXTERNE	RÉPONSES DE L'ÉQUIPE PROJET
respiratoire et lavage des mains) sur la diminution des hospitalisations associées au VRS et même aux autres virus respiratoires. Il serait intéressant de pouvoir comparer l'efficacité de telles mesures associées au palivizumab. Cela dépasse un peu le présent document, mais serait fort intéressant.	

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563

inesss.qc.ca

