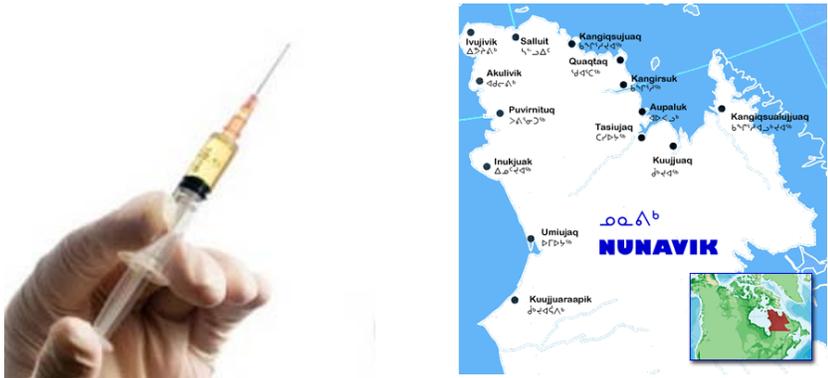


LA PRÉVENTION DU VRS AU QUÉBEC: Saison 2017 - 2018

Marc H. Lebel, MD Décembre 2017



**La prévention du VRS au Qc
Saison 2017–2018**

 **CHU Sainte-Justine**
Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant

 **Marc H. Lebel, MD, FRCPC**
Service des maladies infectieuses

Dr Marc Lebel

- Pédiatre-infectiologue au CHU Sainte-Justine depuis 1989
- A fondé le Service des maladies infectieuses du CHU Ste-Justine
- Consultant à Héma-Québec sur le Synagis depuis près de 20 ans
- Consultant à l'Inesss sur le Synagis pour critères d'utilisation - Synagis
- Représentant de l'Association des pédiatres au CIQ
- Membre du Comité des maladies infectieuses et d'immunisation de la Société canadienne de pédiatrie
- Investigateur Impact (Immunization Monitoring Active) de la Société canadienne de pédiatrie et de Santé Canada

Objectifs d'apprentissage



À la fin de la présentation, le participant sera en mesure de :

- Décrire l'impact des infections à VRS chez les enfants normaux et à haut risque, incluant les enfants du Grand Nord
- Comprendre les critères d'éligibilité au Palivizumab chez les patients à risque en 2017-2018



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

Revue systématique

Transmission au ministre : 29 juillet 2016

Publication officielle : 9 août 2016

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

3. Lack of information & exchanges

▶ **More information about RSV and Synagis**

▶ **For health professionals:**

- Nurses
- Midwives **and also**
- **Family education workers, wellness workers and maybe some interpreters**

NB: Although palivizumab was previously administrated in Nunavik, it is not (well) known by all health workers (some permanent nurses and midwives, staff turnover) or by those not involved in the palivizumab administration before the last RSV season

▶ **Concerns about the recommendation:**

- The **safety** of palivizumab
- A **lack of evidence** justifying the need for palivizumab administration to all newborns during the RSV season
- A concern that **Inuit babies are used as experimentation subjects**
- **An informed consent with too little information for parents**
- **A misunderstanding among the Inuits:** some parents in different villages are afraid the DYP will go after them if they do not accept the palivizumab

14

3. Some questions

How was the **Synagis** tested before its administration to newborns?

Does anybody know if the **Synagis** will have any **side effects later on in life**, as it is given very early to children (eczema, immunodeficiency, mental health problems, heart deficiency, etc.)?

What is the **impact of the Synagis on RSV and hospitalizations** during the last season?

Why is it recommended to administer the **Synagis to a baby over 2 months old** when he is supposed to be less vulnerable?

Do you know the **effects of Synagis** given at large on all the full-term babies, when it seems that there aren't many studies on this issue? Is this **recommendation relevant for full-term babies**?

Has any **cost-benefit analysis** been done on this recommendation?

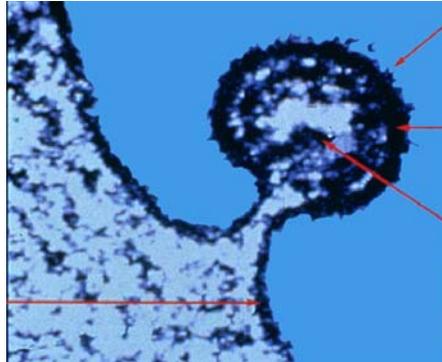
Is it **legal and/or ethical** to send a list of pregnant women?



15

Virus respiratoire syncytial

- Paramyxovirus
- Infecte seulement les humains
- 2 sérotypes A & B
- Novembre à avril
- Très contagieux



Question 1

Quel est le pourcentage de jeunes enfants qui sont hospitalisés pour une infection à VRS ?

- a) 1-3/10,000
- b) 1-3/1,000
- c) 1-3/100
- d) 1-3/10

Infections à VRS

- VRS: cause IVRS comme rhume, ou IVRI comme bronchiolite et pneumonie
- Chez les enfants < 1 an, VRS est la cause la plus fréquente de la bronchiolite
- Presque tous les enfants ont une infection à VRS dans les deux premières années de vie

Infections à VRS

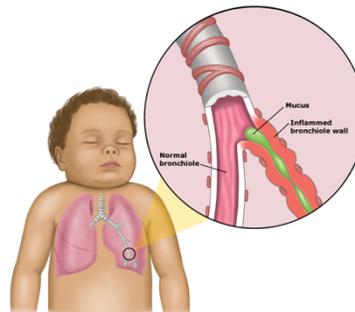
- Avec première exposition au VRS, de 25-50% des enfants vont présenter des symptômes de bronchiolite ou de pneumonie
- De 0,5 à 3% seront hospitalisés
- La majorité des enfants hospitalisés : < 6 mois

Un cas de bronchiolite

- Nourrisson de 2 mois
- Prématuré de 34 semaines
- Contact avec son frère de 3 ans qui a un rhume
- Début de congestion nasale, toux, suivi de diminution des boires, sillements et difficultés à respirer
- Tirage, tachypnée, ↓ mv

Bronchiolite

- Maladie obstructive respiratoire



Arch Pediatr Adolesc Med. 2009;163(11):1072-1072

http://raisingelle.files.wordpress.com/2011/04/bronchiolitis_anatomy_pi.jpg

Complications

- Déshydratation
- Apnées
- Cyanose
- O₂, succion
- Insuffisance respiratoire, intubation, ventilateur
- Pneumothorax
- Surinfection pulmonaire
- Décès

Bronchiolite

- **Pathogènes les plus fréquents:**
 - VRS ++++
 - Métapneumovirus ++
 - Parainfluenza 3 ++
 - Parainfluenza 1 +
 - Adénovirus +
 - Influenza +

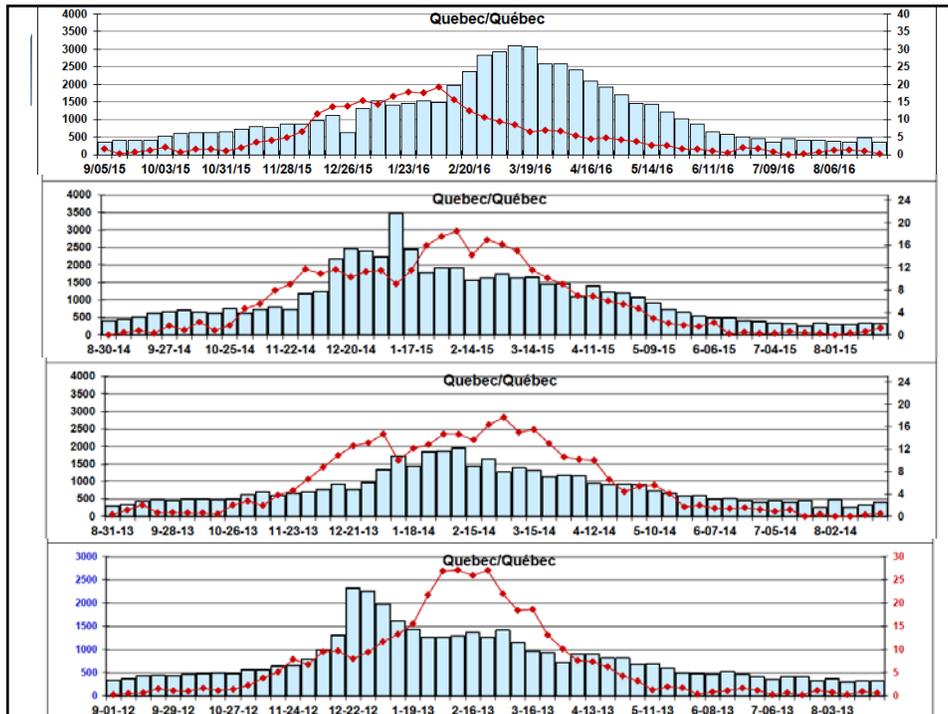
LA PRÉVENTION DU VRS AU QUÉBEC: Saison 2017 - 2018

Marc H. Lebel, MD Décembre 2017

Question 2

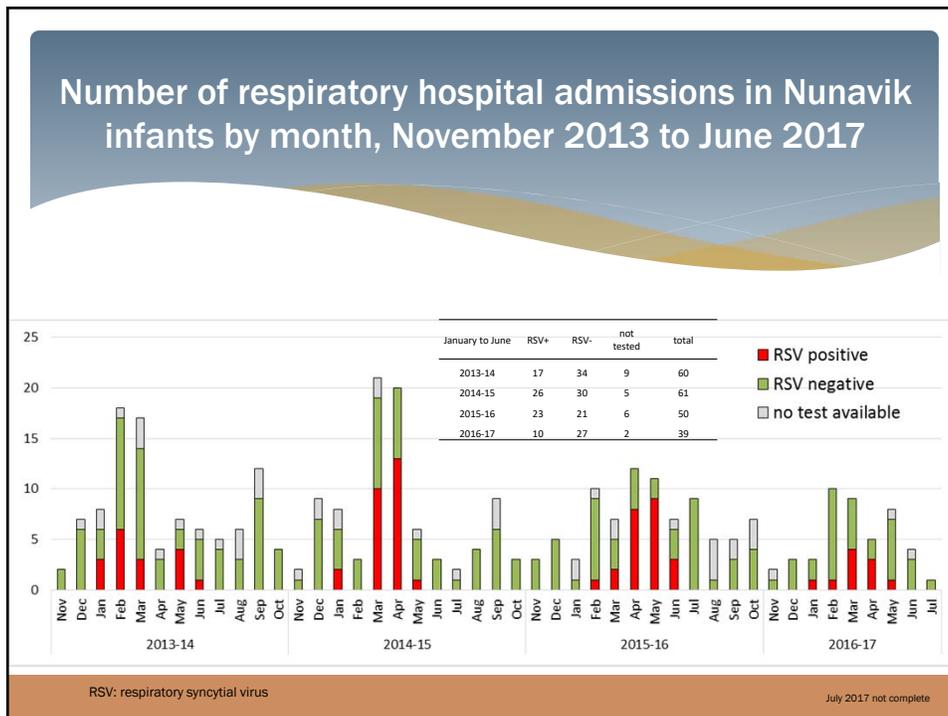
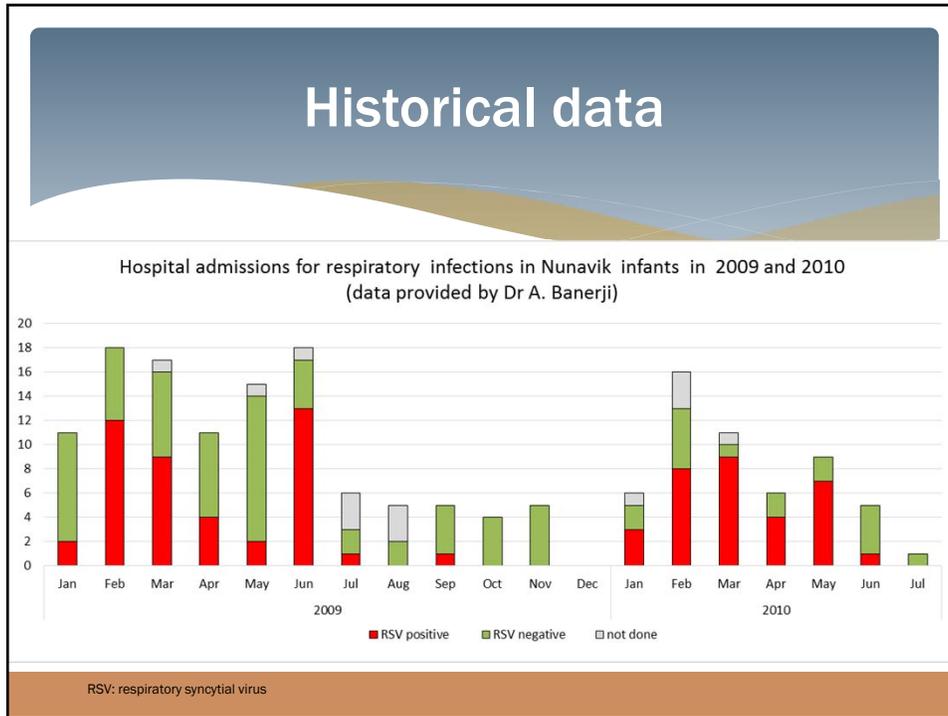
Le pic de l'activité virale du VRS est à l'automne ?

- a) Oui
- b) Non
- c) Peut-être



LA PRÉVENTION DU VRS AU QUÉBEC: Saison 2017 - 2018

Marc H. Lebel, MD Décembre 2017



Question 3

Le début de la prophylaxie contre le VRS est variable d'une année à l'autre ?

- a) Oui
- b) Non
- c) Ça dépends

Question 4

Le VRS se transmet seulement par voie aérienne ?

- a) Oui
- b) Non
- c) Ça dépends

Modes de transmission des VRS

- Pourcentage de volontaires infectés par le VRS
- Absence de contact
(volontaires assis à l'écart - 2 m) 0 %
- Contacts manuels indirects
(contact avec objets contaminés) 40 %
- Contacts rapprochés
(enfants dans les bras de volontaires) 71 %

Hall CB. J Pediatr 1980;141:100

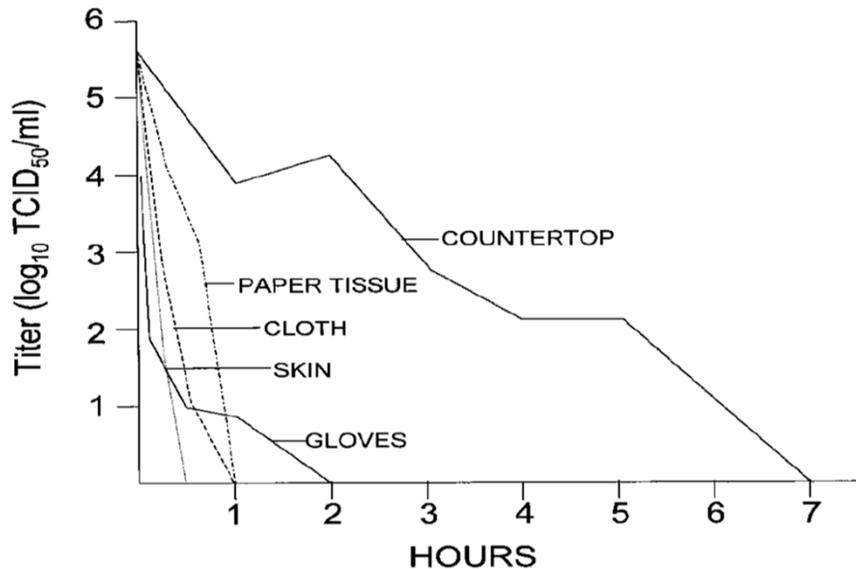


FIG. 2. Survival of respiratory syncytial virus on surfaces. TCID₅₀, 50% tissue culture-infectious doses.⁴

Transmission du VRS

- Excrétion virale persiste jusqu'à 21 jours chez le nourrisson atteint de pneumonie
- Le virus survit plusieurs heures sur les surfaces
 - comptoir, barreau de lit 6 - 7 heures
 - surfaces poreuses (vêtements) 1 - 4 heures
 - peau 0,5 - 1 heure
- Le VRS peut pénétrer par muqueuses des conjonctives, du nez, de la bouche

Hall CB, et al. J Pediatr 1976;89:11 Hall CB, et al. J Infect Dis 1980;140:98

Facteurs prédisposants à une augmentation de l'incidence

- Tabagisme
- Garderie
- Milieu de vie surpeuplé
- Garçon > fille
- Atopie
- Origine autochtone
- Absence d'allaitement

Aujard Y, Fauroux B. Respiratory Medicine 2002;96:suppl. B: S9-S14

Facteurs prédisposants à maladie plus sévère

- Prématurité
- Maladie pulmonaire chronique (CLD-BPD)
- Cardiopathie congénitale
- Jeune âge (moins de 6 semaines)
- Immunodéficience
- Fibrose kystique

Aujard Y, Fauroux B. Respiratory Medicine 2002;96:suppl. B: S9-S14

Rôle des anticorps anti - VRS

- Les anticorps maternels passent le placenta à partir de la 28^e semaine de gestation
- Les infections à VRS sont moins sévères chez les enfants à terme qui ont de hautes concentrations d'anticorps maternels

de Sierra TM, et al. J Pediatr 1993;122:787-791

Question 5

Le palivizumab est un vaccin actif ?

- a) Oui
- b) Non

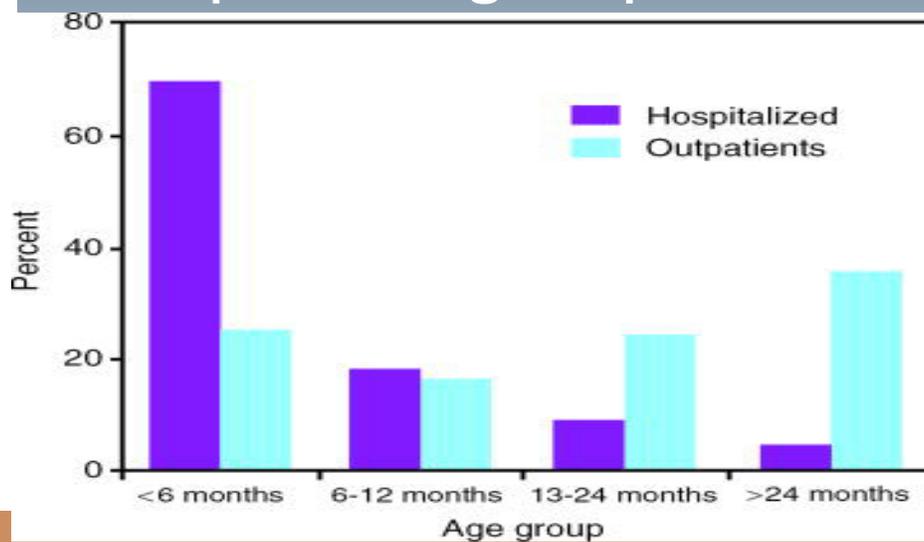
Immunité passive : anticorps monoclonaux

- Anticorps monoclonal humanisé IgG1 : palivizumab
- Produit recombinant
- Cible antigéniques un épitope de la protéine F du VRS

Critères de gratuité du palivizumab – Qc

- Les enfants nés à moins de 33 semaines de grossesse et âgés de moins de 6 mois au moment du début de la saison du VRS

Infections à VRS Impact de l'âge du patient



Mortalité – VRS

- Revue de 34 articles sur nourrissons hospitalisés avec infection à VRS
- Mortalité:
 - Enfant non à risque 0-0,2%
 - Prématuré 1,2%
 - Cardiopathie 5,2%
 - DBP 4,1%

Paediatric Respiratory Reviews 2012;13(S2):S1-S8

Étude IMpact - VRS

- Étude prospective, multicentrique, à répartition aléatoire, en double - aveugle, sur la prophylaxie des infections à VRS
- 139 centres aux États - Unis, Canada, Royaume – Uni
- 1500 patients – randomisés 2:1

The IMpact - RSV study group. Pediatrics 1998;102:531

Étude Impact - méthodologie

- Patients
 - âgés de ≤ 6 mois et nés prématurément (≤ 35 semaines)
 - âgés de ≤ 24 mois et atteints de DBP

Taux d'hospitalisations causées par le VRS

	Nombre	Placébo (%)
Tous les bébés	1502	10,8
Enfant avec DBP	762	12,8
Enfant moins 32 sem.	740	11,0
Enfant sans DBP	740	8,1
Préma 32-35 sem	373	9,8
Préma 32-35 sans DBP	335	10,8

The Impact-RSV Study Group. Pediatrics 1999;102(3):531-7.

LA PRÉVENTION DU VRS AU QUÉBEC: Saison 2017 - 2018

Marc H. Lebel, MD Décembre 2017

Taux d'hospitalisations causées par le VRS

	Nombre	Placébo (%)	Palivizumab (%)	Réduction %
Tous les bébés	1502	10,8	4,8	55
Enfant avec DBP	762	12,8	7,9	39
Enfant moins 32 sem.	740	11,0	5,8	47
Enfant sans DBP	740	8,1	1,8	78
Préma 32-35 sem	373	9,8	2,0	80
Préma 32-35 sans DBP	335	10,8	1,8	82

The Impact-RSV Study Group. Pediatrics 1999;102(3):531-7.

Question 6

Le palivizumab prévient l'infection à VRS ?

- a) Oui
- b) Non

Classification des infections à VRS

- Infection légère : IVRS
- Infection modérée : IVRI
- Infection sévère : hospitalisation

Critères de gratuité du palivizumab – Qc

- Bébés nés à terme ou près du terme, âgés de moins de 24 mois au moment du début de la saison du VRS, atteint 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

Critères de gratuité du palivizumab – Qc

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

Critères de gratuité du palivizumab – Qc

- Qui ont eu besoin d'oxygénothérapie persistant dans les 6 mois qui précèdent le début de la saison ou qui en ont de besoin durant la saison du VRS

Effets adverses

- Les taux d'événements indésirables liés au traitement ont été semblables dans le groupe placebo et le groupe de traitement :

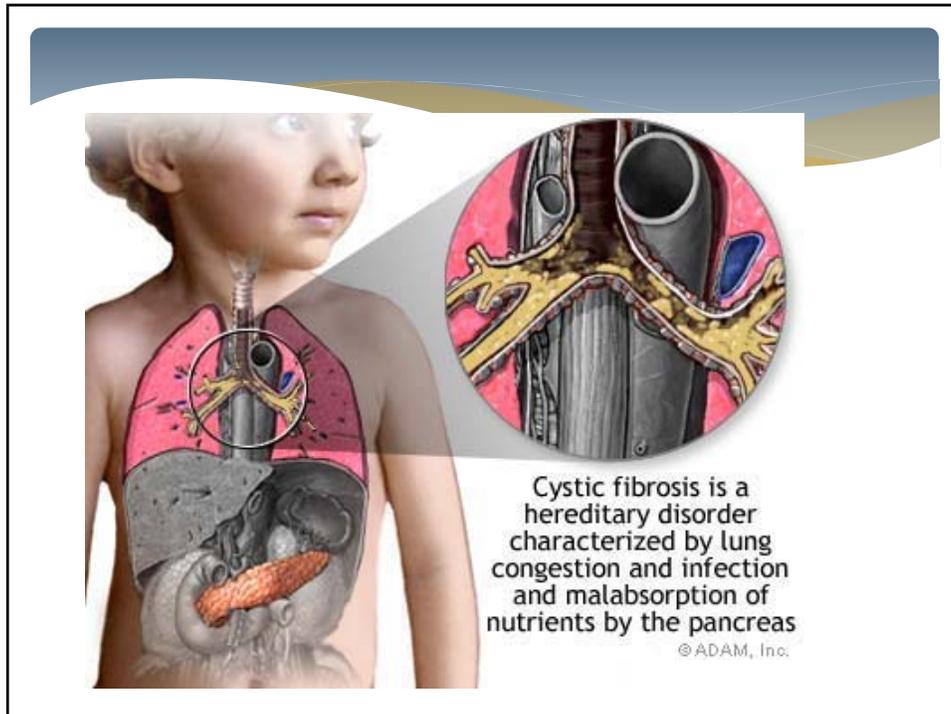
- placebo : 10 %
- palivizumab : 11 %

The Impact-RSV study Group Pediatrics 1998;102(3):531-7

Question 7

Les patients atteints de fibrose kystique du pancréas (FKP) sont éligibles au Synagis ?

- a) Oui
- b) Non
- c) À certaines conditions



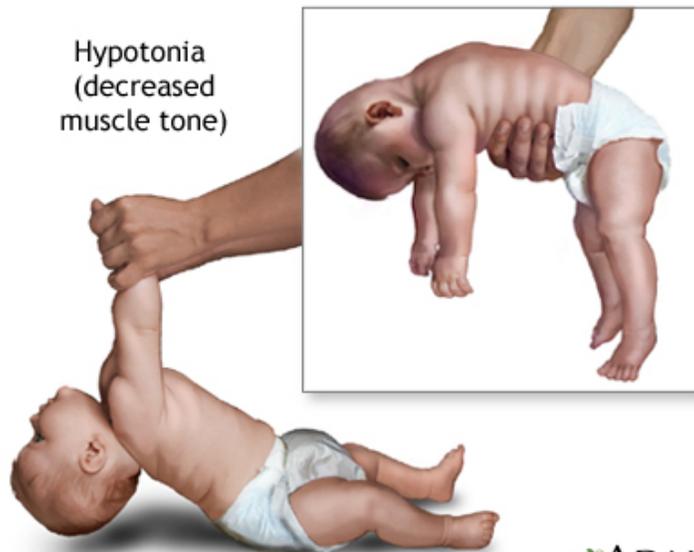
Critères de gratuité du palivizumab – Qc

- Les enfants âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS.
- Atteints de fibrose kystique
- Et qui présentent des symptômes respiratoires ou un retard staturo-pondéral significatifs

Critères de gratuité du palivizumab – Qc

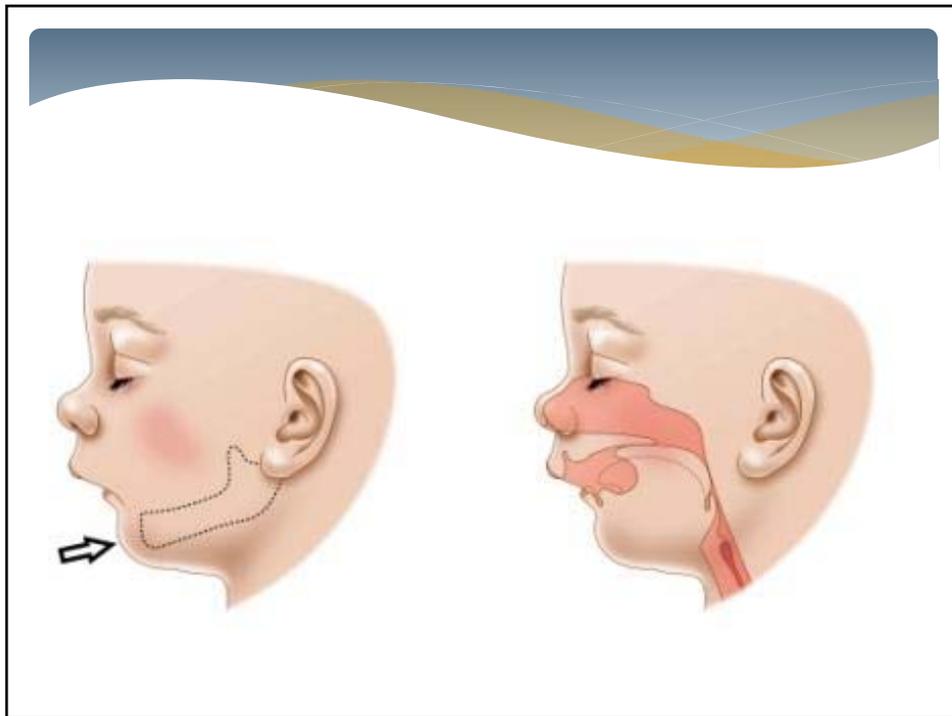
- Les enfants âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS,
- Dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante en raison d'un trouble neuromusculaire (le diagnostic doit être fourni sur la demande)

Hypotonia
(decreased
muscle tone)



Critères de gratuité du palivizumab – Qc

- Les enfants âgés de moins de 24 mois au début de la saison du VRS,
- Dont l'évacuation des sécrétions des voies aériennes est entravée de façon importante,
- En raison d'anomalie congénitale des voies aériennes supérieures (le diagnostic doit être fourni sur la demande)



Critères de gratuité du palivizumab – Qc

- Les enfants âgés de moins de 12 mois au début de la saison du VRS,
- Atteints de cardiopathie congénitale, de cardiomyopathie ou de myocardite qui entraîne des conséquences hémodynamiques cliniquement significatives ou souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire modérée ou grave (la demande doit être soumise par un cardiologue pédiatrique pour garantir la justesse du diagnostic)

Tetralogie van Fallot *cyanose*

Children with Tetralogy of Fallot exhibit bluish skin during episodes of crying or feeding.



"Tet spell"

ADAM.

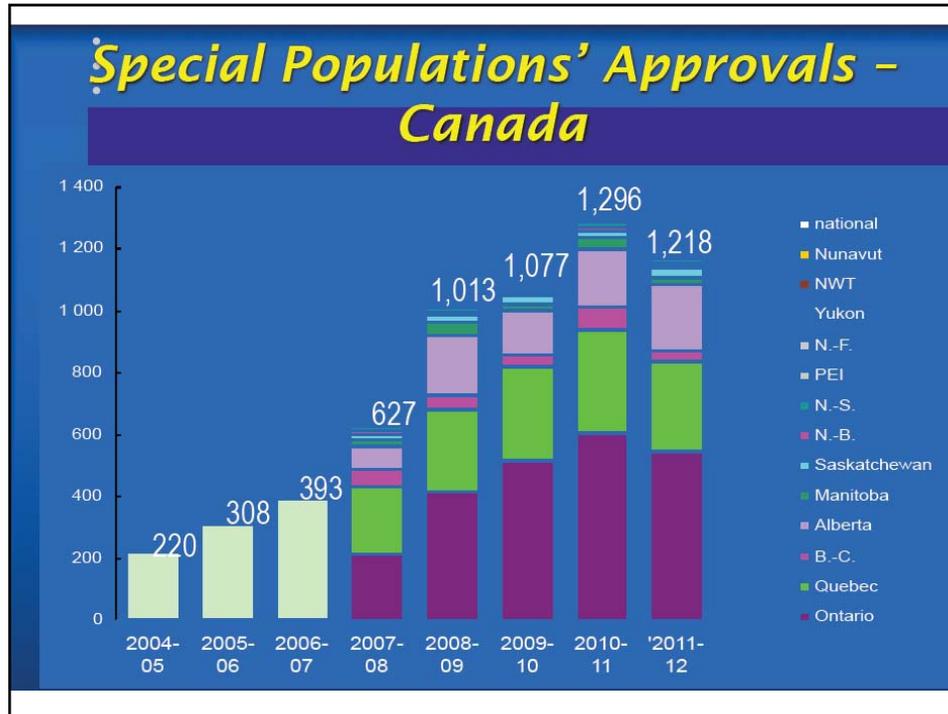
Conclusions - Efficacité

- Prophylaxie au palivizumab a été associée avec une **réduction de 45 %** des hospitalisations causées par le VRS chez les enfants avec cardiopathie congénitale (p=0,003)
- Résultats consistants dans toutes les strates cardiaques – 1287 enfants enrôlés dans étude
- Les niveaux sériques de palivizumab ont diminué de 58 % après CEC

Statistiques Saison 2014-2015 au CHU Sainte-Justine		
	Nombre Identifié	Demande faite au CHU SJ
Néonatalogie		
< 29 semaines	115	78
29 à 32 6/7 semaines	140	108
33 à 35 6/7 semaines	245	44
Cas autres 36 semaines et plus	3	2
Hernie diaphragmatique	5	4
Cardiologie		
1ère saison	115	65
2e saison	76	35
3e saison et fraterie	83	16
Bronchodysplasie pulmonaire		
1ère saison	6	6
2e saison	16	16
Pneumologie		
Apnée	4	4
ATOE	8	7
CAVD et Sommeil	0	0
FK	10	10
Pneumo générale	31	31
Trachéostomie	1	1
Pédiatrie		
USIP - PSIC - Pédiatrie intégrée	13	13
Autres spécialités		
GMO	5	5
ORL	1	1
Neurologie	1	1
Dermatologie	1	1
	873	448

LA PRÉVENTION DU VRS AU QUÉBEC: Saison 2017 - 2018

Marc H. Lebel, MD Décembre 2017



Critères de gratuité du palivizumab - Qc

- Les enfants nés à 36 semaines de gestation ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de la saison du VRS, ou nés pendant celle-ci, résidents 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, résidents au Nunavik

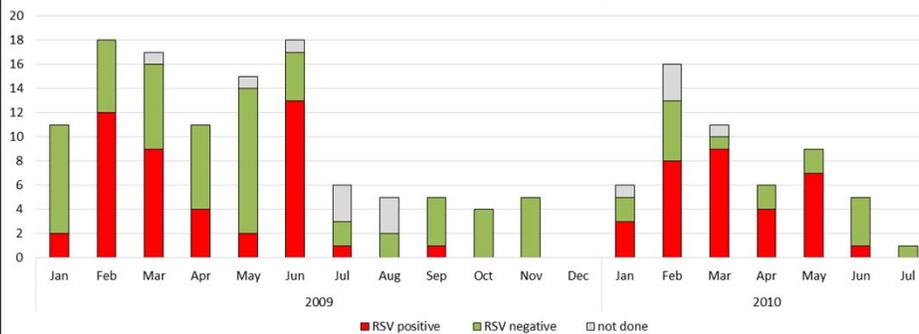
LA PRÉVENTION DU VRS AU QUÉBEC: Saison 2017 - 2018

Marc H. Lebel, MD Décembre 2017



Historical data

Hospital admissions for respiratory infections in Nunavik infants in 2009 and 2010
(data provided by Dr A. Banerji)



RSV: respiratory syncytial virus

LA PRÉVENTION DU VRS AU QUÉBEC: Saison 2017 - 2018

Marc H. Lebel, MD Décembre 2017

Hospital charts review

<12-month-old infants hospitalized with respiratory diagnoses	Hudson		Ungava		Nunavik		Overall
	2013-14 to 2015-16*	2016-17**	2013-14 to 2015-16*	2016-17**	2013-14 to 2015-16*	2016-17**	
Admissions identified from MEDECHO¹	209	20	121	16	330	36	366
Added during reviewing process ²	22	1	9	10	31	11	42
Reviewed	231	21	130	26	361	47	408
Excluded ³	68	1	23	1	91	2	93
Admissions included in the analysis	163	20	107	25	270	45	315
Matched with a laboratory test	136	20	90	22	226	42	268
RSV positive	43	5	23	5	66	10	76
RSV negative	93	15	67	17	160	32	192
Number of children with ≥1 admission	125	14	87	21	212	35	247
1 admission	78	10	71	18	149	28	177

*November to October; **November to June

¹ICD10 respiratory Dx codes J00-J22

²Tertiary admissions; occurred after MEDECHO extraction; not detected by used Dx codes J00-J22

³Occurred before November 1, 2013; age≥12 months; admitted for another reason (trauma, bacteremia, meningitis, epilepsy, febrile convulsions, apnea probably due to neuromuscular disorder, etc), age≥12 months; chart not available; repeat admission within 14 days (excluded from the numerator, total number of hospital days included)

Number of regional and tertiary admissions with a confirmed RSV infection in Nunavik infants, according to different sources

January to June of each season	regional admissions				tertiary admissions			
	0-2 months	3-5 months	6-11 months	overall	0-2 months	3-5 months	6-11 months	overall
2008-09	17	7	18	42				
2009-10	11	8	13	32				
2013-14	4	5	8	17	1		2	3
2014-15	9	7	10	26	2			2
2015-16	10	7	6	23	5*			5
2016-17**	4	2	4	10	0			0

*4 transfers to McGill Health Center; 1 transfer to CHUL

**new recommendations implemented

Dr Anna Banerji data
present evaluation

- **En 2016, palivizumab liquide**



Produits sanguins
Cellules souches
Tissus humains

4045, boul. Côte-Vertu
Saint-Laurent (Québec) H4R 2W7
Téléphone : 514 832-5000
Télécopieur : 514 904-1021

1070, avenue des Sciences-de-la-Vie
Québec (Québec) G1V 5C3
Téléphone : 418 780-4362
Télécopieur : 418 780-2093

CIRCULAIRE

HQ-17-026

**INFORMATIONS SUR LA DISPONIBILITÉ DU SYNAGIS®
POUR LA SAISON 2017-2018**

Le 6 juillet 2017

**AUX MÉDECINS SPÉCIALISTES EN NÉONATOLOGIE / PÉDIATRIE
AUX MÉDECINS MICROBIOLOGISTES INFECTIOLOGUES
AUX DIRECTEURS DES SERVICES PROFESSIONNELS (CLSC)**

c. c. Aux directeurs des banques de sang
Aux chefs technologistes/Coordonnateurs des banques de sang
Aux pharmaciens des établissements

LA PRÉVENTION DU VRS AU QUÉBEC: Saison 2017 - 2018

Marc H. Lebel, MD Décembre 2017



HÉMA-QUÉBEC

- 8- les enfants nés à 36 semaines de gestation 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;
- 9- les enfants nés à terme, âgés de moins de 3 mois au moment du début de la saison du VRS ou nés pendant celle-ci, résidant au Nunavik.

- Aucune dose de palivizumab ne devrait être donnée après la date de la fin fixée (voir tableau ci-dessus), sauf dans les circonstances particulières suivantes* :

- o Si le VRS est toujours en pleine activité au Nunavik, une dose devrait être administrée en mai aux enfants admissibles au palivizumab qui ont quitté l'hôpital au cours des mois de février à avril après leur naissance*.
- o Pour les autres régions du Québec, une dose devrait être administrée en avril à certains prématurés, si le VRS est toujours en pleine activité dans la collectivité. Il s'agit de ceux qui ont quitté l'hôpital au cours des mois de janvier à mars après leur naissance*.



HÉMA-QUÉBEC

AUTRES MODALITÉS D'ADMINISTRATION :

- Le palivizumab devrait être administré aux 4 semaines à raison d'un maximum de quatre (4) doses ou cinq (5) doses par saison, selon la date du début de la prophylaxie propre à l'enfant et celle de la fin de la saison du VRS. Le calendrier d'administration suivant doit être suivi :

Calendrier d'administration du palivizumab au Québec		
Région	Tout le Québec (sauf Nunavik)	Nunavik
Saison du VRS	1 ^{er} novembre au 31 mars	1 ^{er} décembre au 30 avril

*Avenant une prolongation de la saison du VRS, une procédure sera mise en place pour en informer les cliniciens

- L'administration du palivizumab devrait avoir lieu dans les 48 à 72 heures avant qu'un enfant admissible au palivizumab obtienne son congé de l'hôpital après la naissance;

Conclusions

- Expérience extensive avec le Palivizumab depuis 20 ans
 - Prématurés et enfants à terme
 - Effets secondaires comparables au placebo
 - Pas d'effets secondaires à long terme
- Enfants du Grand Nord: taux d'hospitalisations équivalents aux groupes à risque pour lesquels la prophylaxie est recommandée
- Enfants âgés de moins de 3 mois sont les plus à risque
- 'Cost effectif'
- Étude préliminaire de Santé publique: réduction des taux d'hospitalisation

