

ANTICORPS MONOCLONAUX EN PÉDIATRIE

Palivizumab (Synagis®) : indications et aspects pratiques

O. BATTISTI (1), K. VANDENBOSCH (2), K. NYAAMUGABO (2), T. CARVELLI (2)

RÉSUMÉ : Le palivizumab (Synagis®) est un anticorps (Ac) monoclonal spécifique dirigé contre le virus respiratoire syncytial (VRS). Il est utilisé afin de réduire la mortalité et la morbidité cardio-respiratoires liées à l'atteinte des bronchioles chez des enfants fragilisés par une situation respiratoire spécifique ou par la présence d'une cardiopathie congénitale, ainsi que chez les patients immunocompromis. Les situations les plus fréquentes sont : 1. un enfant né prématurément en-dessous de 28 semaines et ayant moins de 12 mois au début de la saison endémique du VRS; 2. un enfant né entre 28 semaines et 31 semaines 6/7 et ayant nécessité une ventilation endotrachéale d'au moins 48h et qui a moins de 6 mois au début de la saison endémique du VRS; 3. un enfant souffrant d'une insuffisance respiratoire chronique (oxygénothérapie ou assistance ventilatoire prolongée) et qui n'a pas dépassé l'âge de 2 ans à la période endémique du VRS; 4. un enfant atteint d'une cardiopathie congénitale avec soit une saturation insuffisante, soit une hypertension artérielle pulmonaire, soit une fonction myocardique défaillante. Les enfants éligibles sont inscrits dans une liste auprès d'une institution ayant soit la compétence reconnue pour des soins intensifs en néonatalogie, soit un programme de soins en pathologie cardiaque. La prescription doit être réalisée par un médecin spécialiste ayant la compétence dans l'un de ces 2 domaines. Le produit est délivré par la pharmacie de l'institution autorisée. L'enfant reçoit un schéma comportant 5 injections IM mensuelles d'une dose de 15 mg/kg entre octobre ou novembre et février ou mars. Au total, on décrit une réduction de la mortalité et de la morbidité. L'atteinte respiratoire peut être due à d'autres virus que le VRS. Ainsi, cette mesure préventive pharmacologique coûteuse ne prend tout son sens que si elle vient s'ajouter aux autres mesures préventives : éviter le contact avec les porteurs manifestes, isolés ou en communauté, et éviter le tabagisme passif.

MOTS-CLÉS : Palivizumab - Prématurité - Cardiopathie - Insuffisance respiratoire - Bronchiolite - VRS

INTRODUCTION

L'atteinte inflammatoire des voies respiratoires est une situation fréquente en pédiatrie. La plupart du temps, la cause est une infection virale de la sphère ORL, avec une composante des voies respiratoires inférieures dans environ un dixième des cas. Parmi ces situations, la bronchiolite reste une affection redoutable, particulièrement chez l'enfant en-dessous de 3 mois. Le virus respiratoire syncytial (RSV ou RSV) est l'une des causes les plus fréquentes d'infection respiratoire aiguë chez le petit enfant (1, 2). Le

PRACTICAL PEDIATRIC ASPECTS OF PALIVIZUMAB

SUMMARY : Palivizumab (Synagis®) is a monoclonal antibody directed against the respiratory syncytial virus (RSV), for reducing mortality and morbidity in infants at risk of cardio-respiratory impairment due to bronchiolitis : 1. prematurity less than 28 weeks and less than 1 year of age; 2. between 28 and 32 weeks plus mechanical ventilation and less than 6 months of age; 3. chronic lung deficiency and less than 2 years of age; 4. congenital cardiopathy with either desaturation, pulmonary hypertension or cardiac failure. Another group of infants is those having a severe immunodeficiency. These infants are listed in a hospital recognized to have a competence in neonatal intensive care or a cardio-thoracic care program. The specialist in those disciplines prescribe the palivizumab which is delivered by the pharmacy of the competent hospital. The infant receives it by IM route at a dose of 15mg/kg, monthly between October or November and February or March. Reduction of mortality and morbidity have been observed in the infants at risk. However, this costly pharmacological preventive approach needs to come after other simple preventive measures such as avoiding contact with potential carriers of nasal viruses and passive smoking, for bronchiolitis is not solely due to RSV.

KEYWORDS : Palivizumab - Prematurity - Cardiopathy - Chronic lung disease - Bronchiolitis - RSV

tableau clinique peut être celui d'une atteinte des voies respiratoires supérieures avec rhinite simple, sinusite, conjonctivite ou pharyngite, ou une atteinte des voies respiratoires inférieures avec bronchiolite et broncho-pneumonie. La morbidité et la mortalité sont augmentées chez les nouveau-nés, les patients débilisés ou présentant des maladies cardio-pulmonaires chroniques ou encore une dysfonction immunitaire (3-7). Les patients avec transplantation de cellules souches allogéniques, ainsi que les transplantés pulmonaires présentent aussi un risque : la létalité d'une maladie à RSV chez ces patients varie de 20 à plus de 80%. Des études épidémiologiques ont montré que les infections nosocomiales à RSV sont observées durant l'activité saisonnière de l'infection au sein de la communauté, et qu'elles peuvent être transmises à l'hôpital par les patients, le personnel médical et les visiteurs. Les infections nosocomiales à RSV constituent un problème important de traitement et de prévention dans les unités abritant des nouveau-nés ou nourissons fragiles, et des patients transplantés (8). Chez les adultes avec transplantation de cellules souches allogéniques, les infections à RSV sont actuellement diagnostiquées plus fréquemment, et engendrent de nombreuses ques-

(1) Chargé de cours, Service de Pédiatrie et Néonatalogie, Faculté de Médecine, ULG, CHU de Liège.

(2) Service de Pédiatrie Universitaire, CHU-ND les Bruyères, Chênée.

tions quant à l'adéquation des mesures touchant à la prévention, au diagnostic et au traitement.

L'enfant peut présenter une bronchiolite avec une détresse respiratoire, un besoin en oxygène, un mauvais appétit et une altération de l'état général nécessitant une hospitalisation. Chez l'enfant ayant un arbre respiratoire fragilisé ou dans de mauvaises conditions hémodynamiques, cette entité reste menaçante au-delà de l'âge de 3 mois. Les principaux agents en cause sont des virus. Le virus respiratoire syncytial (RSV) est le plus fréquent, mais d'autres virus peuvent être la cause : influenza, parainfluenza, rhinovirus, virus humain métapneumovirus (1, 8-10). Jusqu'à présent, les tentatives d'élaboration d'un vaccin contre le RSV n'ont pas abouti à une solution satisfaisante. Le présent article a pour but de faire le point sur les mesures antivirales préventives et thérapeutiques concernant le RSV, notamment sur l'usage des anticorps (Ac) monoclonaux spécifiques contre le RSV (palivizumab ou Synagis®) actuellement utilisés dans la prévention de cette infection chez les enfants présentant un risque accru de morbidité et mortalité.

VIRUS

Le RSV appartient à la famille des Paramyxoviridae qui comprend également les virus de la rougeole et des oreillons, ainsi que les virus parainfluenza et le métapneumovirus humain. Les virions du RSV sont des particules pléiomorphes entourées d'une double membrane lipidique (150 à 300 nm). Le génome est constitué par du RNA simple brin non segmenté comprenant environ 15.000 nucléotides qui codent pour 10 protéines structurales et 2 protéines non structurales. Dans l'enveloppe lipidique externe, on retrouve les glycoprotéines virales qui déterminent l'adsorption (protéine G) et la fusion (protéine F) avec les cellules de l'épithélium respiratoire. Les deux principaux groupes A et B de RSV sont déterminés par des différences dans la protéine G.

Le palivizumab, un Ac monoclonal humanisé IgG1, est dirigé contre la protéine F qui est plus stable. La ribavirine, un analogue de la guanosine, inhibe la polymérase virale et donc la réplication du RSV *in vitro* et *in vivo*. Les mécanismes d'action exacts ne sont pourtant pas complètement élucidés.

INFECTION RSV ET TRANSMISSION

Les infections à RSV sont répandues dans le monde entier, mais surviennent de manière pré-

pondérante durant la saison froide et pluvieuse (essentiellement de novembre à mai dans l'hémisphère nord). Les RSV A et B, ainsi que des sous-types, peuvent circuler simultanément. La transmission a lieu lors de contact étroit. Elle se fait par (auto-) inoculation des muqueuses de l'œil, du nez ou de la bouche par des sécrétions infectieuses véhiculées par contact direct (mains, objets contaminés). La persistance de l'infectiosité du virus sur une surface varie avec le temps, la concentration virale et le type de surface. Par exemple, elle est de 30 min sur un mouchoir, de moins de 30 min sur les mains, mais peut durer jusqu'à 6 heures sur des surfaces telles que des gants ou un stéthoscope. Les enfants sont la source d'infection la plus fréquente, elle-même contractée à la garderie ou à l'école. Le taux d'attaque dans une famille oscille entre 30 et 70%, et seuls 10 à 40% des individus présentent de légers symptômes. Le temps d'incubation varie de 2 à 8 jours. L'excrétion du virus dure environ 6 jours chez l'enfant et 2 jours chez l'adulte. Cette excrétion peut durer jusqu'à 3 à 6 semaines et être accompagnée de concentration de virus beaucoup plus élevée chez les nouveau-nés, les petits enfants et les patients immunocompromis. Après la contamination initiale des voies respiratoires supérieures, l'infection à RSV se propage localement de cellule à cellule et gagne les voies respiratoires inférieures dans 20 à 50% des cas. Les infections à RSV se distinguent de la grippe par la présence d'un état subfébrile et d'une maladie souvent plus prolongée (en moyenne 10 jours) avec fréquemment une sinusite ou une otite associées. Ce sont à la fois l'immunité cellulaire et humorale qui permettent de contrôler l'infection et de protéger contre les réinfections. Toutefois, cette immunité est limitée aussi bien dans sa durée que dans sa spécificité, ce qui explique les réinfections.

ATTEINTE DES VOIES RESPIRATOIRES CHEZ L'ENFANT FRAGILE

Une maladie à RSV des voies respiratoires supérieures est définie par des symptômes respiratoires supérieurs (nez, pharynx) avec mise en évidence de RSV dans les sécrétions (11). Une maladie à RSV des voies respiratoires inférieures est définie par l'association d'une hypoxie ou d'infiltrats pulmonaires, avec mise en évidence de RSV dans les sécrétions respiratoires, que celles-ci soient nasopharyngées, trachéales ou qu'elles proviennent d'une expectoration ou d'un lavage broncho-alvéolaire, après exclusion d'un autre pathogène significatif.

DIAGNOSTIC

Le RSV peut être mis en évidence par culture, recherche d'antigène ou PCR en temps réel (RT-PCR). La sensibilité et la spécificité dépendent du laboratoire, du type de test, du matériel analysé et du patient. En principe, les sécrétions doivent être obtenues à partir du site dans lequel prédominent les manifestations cliniques. Pour les infections respiratoires supérieures, il s'agit surtout de l'aspiration ou du lavage naso-pharyngé, alors que pour les infections respiratoires inférieures, on enverra pour analyse les sécrétions trachéales, les expectorations (éventuellement induites), ou un lavage bronchoalvéolaire. La mise en évidence directe d'antigène RSV dans les sécrétions naso-pharyngées est de haute sensibilité et spécificité (80 à 90%) chez le petit enfant, mais est de qualité moindre chez l'adulte (< 40%), liée à la présence de titres de virus moins élevés. La mise en évidence d'antigène RSV requiert moins d'une heure et permet ainsi d'introduire rapidement des mesures si le cas s'avère positif. Chez l'adulte, environ 10% des tests sont faussement positifs, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas confirmés par culture ou par RT-PCR. Lorsque l'on procède à un isolement du virus par culture, on peut combiner cette dernière avec une détermination d'antigène après 2 à 5 jours. Cette méthode a une sensibilité de 60 à 90% avec une spécificité élevée (> 95%). La mise en culture du virus doit se faire moins de 4 heures après le prélèvement, car l'infectiosité diminue rapidement. Le virus est inactivé par le froid. La culture permet le diagnostic différentiel avec d'autres virus importants, tels parainfluenza, influenza, adénovirus, ce qui est particulièrement important chez les patients greffés. L'examen par RT-PCR a une haute sensibilité et spécificité; il représente donc une alternative importante, ou tout au moins un complément, à la culture ou à la recherche d'antigènes. L'examen par RT-PCR est toutefois plus coûteux. La mise en évidence d'Ac joue un rôle beaucoup moins important au vu de son caractère rétrospectif, de la nécessité d'obtenir du sérum de la phase aiguë et de la phase convalescente, ainsi que de la sensibilité diminuée en cas de dysfonction immunitaire. La sérologie peut être utilisée pour des investigations épidémiologiques parmi des populations de personnes immunocompétentes. Les données concernant la sensibilité et la spécificité des différents tests ne concernent cependant que les enfants, car des études comparant les différentes approches diagnostiques chez les patients adultes manquent à l'heure actuelle.

DÉFINITIONS DES ENFANTS À RISQUE

LES ENFANTS IMMUNOCOMPROMIS OU IMMUNODÉFICIENTS

On peut ici citer les enfants atteints du HIV ainsi que les enfants transplantés. Chez les receveurs de cellules souches allogéniques, l'incidence d'infection à RSV varie selon les centres, et oscille entre 3 et 17%. Les infections qui surviennent dans les 2 premiers mois suivant l'infusion de cellules souches et qui s'accompagnent d'une lymphopénie ou d'une pneumonie sont parfois associées à des évolutions fatales (12).

LES ENFANTS AYANT UN EU UN PARCOURS NÉONATAL PARTICULIER OU ÉTANT PORTEURS D'UNE CARDIOPATHIE

Ces situations sont (2-5,13,14) :

1. un enfant né prématurément en-dessous de 28 semaines et ayant moins de 12 mois au début de la saison endémique du RSV;
2. un enfant né entre 28 semaines et 31 semaines 6/7 et ayant nécessité une ventilation endotrachéale d'au moins 48h et qui a moins de 6 mois au début de la saison endémique du RSV;
3. un enfant souffrant d'une insuffisance respiratoire chronique (oxygénothérapie ou assistance ventilatoire prolongée) et qui n'a pas dépassé l'âge de 2 ans à la période endémique du RSV;
4. un enfant atteint d'une cardiopathie congénitale avec soit une saturation insuffisante, soit une hypertension artérielle pulmonaire, soit une fonction myocardique défaillante.

LES MESURES PRÉVENTIVES ENVIRONNEMENTALES

La transmission se fait par des sécrétions infectées lors de contacts directs, et ce sont les muqueuses nasales et conjonctivales qui constituent les portes d'entrée. Même si des examens par PCR permettent de détecter le RSV dans l'air jusqu'à une distance de 8 m du patient (avec une fréquence de résultats positifs qui diminue fortement lorsque l'on s'éloigne de celui-ci), la transmission se fait surtout par l'intermédiaire d'objets contaminés, principalement des mains. Ainsi, bien que l'agent infectieux se trouve dans des gouttelettes, la transmission a lieu par contact. En cela, le RSV diffère quelque peu de la grippe. Les patients présentant des infections à RSV doivent être isolés des autres patients pendant 7 jours au minimum après le début des symptômes cliniques. Ils peuvent cependant être cohortés.

Lors d'infections chez des patients sévèrement immunocompromis, il peut être indiqué

de procéder à une recherche d'antigène avant de lever l'isolement. La blouse et les gants protègent de la transmission. Les mains devront être désinfectées après le retrait des gants : le RSV se trouvant sur les gants peut contaminer les mains lors du retrait de ceux-ci. Des lunettes de protection peuvent diminuer la contamination accidentelle des conjonctives par auto-inoculation (mains contaminées). La possibilité d'une transmission par l'intermédiaire d'objets ou de surfaces justifie une désinfection rigoureuse de l'environnement immédiat du patient. Chez les patients en isolement de contact, les objets et appareils doivent être destinés au patient et désinfectés avant d'être sortis de la chambre. Le personnel et les visiteurs doivent connaître les mesures d'hygiène et de protection. Les patients présentant des symptômes cliniques d'infection des voies respiratoires ne doivent, autant que possible, pas entrer en contact avec les patients fragiles décrits plus haut ou immunocompromis.

Durant les mois d'hiver, les enfants sont fréquemment infectés. De ce fait, il faut si possible éviter les visites d'enfants pendant les périodes d'immunosuppression sévère, c'est-à-dire avant et immédiatement après une transplantation. Les enfants devraient s'annoncer au personnel avant de rendre visite à un patient transplanté, de façon que les cas potentiellement infectés puissent être détectés avant la visite. Les patients sévèrement immunocompromis ambulatoires devraient également éviter tout contact avec des personnes présentant des symptômes respiratoires. Ceci est également valable pour les proches, en particulier les enfants, ce qui peut créer des situations difficiles au plan psychosocial. Compte tenu de cette situation, il peut être utile de pratiquer une recherche d'antigènes RSV pour évaluer le risque de transmission. Ce test est certes moins sensible qu'une PCR ou une culture, mais il peut être obtenu rapidement et est relativement simple et peu coûteux. Des tests faussement négatifs sont observés, en particulier, lorsque la charge virale, et donc l'infectiosité, sont faibles.

De telles mesures, ainsi que l'écartement de tout tabagisme passif, se justifient dans l'entourage des patients fragiles ou sévèrement immunosupprimés en raison de la létalité élevée de la maladie à RSV. Par conséquent, il est primordial d'avoir un haut degré de suspicion et de poser un diagnostic rapide pour mettre en place des mesures préventives.

LES MESURES PRÉVENTIVES ANTIVIRALES

PALIVIZUMAB

Le palivizumab est un Ac monoclonal humanisé IgG1, dirigé contre la protéine F du RSV. Les enfants éligibles et pouvant obtenir le remboursement sont les enfants fragiles ayant eu un parcours néonatal particulier ou ayant une cardiopathie tels que décrits plus haut. Ils sont inscrits dans une liste auprès d'une institution ayant soit la compétence reconnue pour des soins intensifs en néonatalogie, soit un programme de soins en pathologie cardiaque (11, 15, 16). La prescription doit être réalisée par un médecin spécialiste ayant la compétence dans l'un de ces 2 domaines. Le produit est délivré par la pharmacie de l'institution autorisée. L'enfant reçoit un schéma comportant 5 injections IM mensuelles d'une dose de 15mg/kg entre octobre ou novembre et février ou mars. Les injections sont bien tolérées. Au total, on observe une réduction de la mortalité, une réduction de la morbidité, une réduction de l'hospitalisation. En ce qui concerne le coût, on peut retenir qu'un mg de palivizumab revient à 9-10 Euros.

NUMAX OU MEDI-524

Il s'agit d'un Ac monoclonal calqué sur le palivizumab. Les essais cliniques sont en phase 3 actuellement. Il semble montrer une activité plus puissante, mais son utilisation potentielle est en expectative.

LA VACCINATION CONTRE LE VIRUS INFLUENZA

Chez les patients fragiles, il est rappelé d'effectuer la vaccination annuelle contre le virus influenza, avant la saison épidémique. La discussion actuelle porte sur l'étendue dans l'âge, celle-ci allant de 5 à 12 ans accomplis.

LES MESURES CURATIVES ANTIVIRALES

RIBAVIRINE

La ribavirine, un analogue de la guanosine, inhibe la polymérase virale et donc la réplication du RSV *in vitro* et *in vivo*. Il s'agit d'un nucléoside administrable par aérosolthérapie approuvé par la FDA. Cette molécule, ayant une efficacité *in vitro*, n'est pas recommandée car son efficacité *in vivo* reste pauvre. L'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) la recommande timidement dans les situations les plus graves (11, 15).

L'ADMINISTRATION D'IMMUNOGLOBULINES RICHES EN ANTICORPS SPÉCIFIQUES

Cette thérapeutique, isolée ou en combinaison avec la ribavirine, est plutôt décevante dans ses résultats malgré une timide recommandation de l'AAP dans les cas désespérés. Elle n'est en pratique plus réalisée.

CONCLUSION

Les enfants fragiles aux infections par le RSV sont ceux ayant un parcours néonatal particulier, ceux atteints d'une cardiopathie auxquels on peut ajouter les immunocompromis.

En dehors des mesures préventives à appliquer à la maison et dans des communautés (milieu d'accueil ou milieu hospitalier), ce sont essentiellement les mesures préventives antivirales qui ont amené une amélioration dans la mortalité et la morbidité liées à la bronchiolite. Parmi celles-ci, on doit retenir l'administration de palivizumab, un Ac monoclonal spécifique, suivant un protocole rigoureux. N'oublions pas aussi l'intérêt d'une vaccination contre le virus influenza (17-21). Un nouvel Ac monoclonal spécifique, plus puissant semble-t-il, est actuellement à l'essai (phase 3). Il faudra aussi penser à inclure les enfants atteints de mucoviscidose (22).

BIBLIOGRAPHIE

- Hall CB.— Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *N Engl J Med*, 2001, **344**, 1917-1919.
- Panitch HB.— Respiratory syncytial virus bronchiolitis: supportive care and therapies designed to overcome airway obstruction. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, **22**, S83-87.
- Brooks AM, McBride JT, McConnochie KM, et al.— Predicting deterioration in previously healthy infants hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*, 1999, **104**, 463-467.
- Davison C, Ventre KM, Luchetti M, Randolph AG.— Efficacy of interventions for bronchiolitis in critically ill infants : A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med*, 2004, **5**, 482-489.
- McMillan JA, Tristram DA, Weiner LB, et al.— Prediction of the duration of hospitalization in patients with respiratory syncytial virus infection: use of clinical parameters. *Pediatrics*, 1988, **81**, 22-26.
- Fixler DE.— Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: a review. *Pediatr Cardiol*, 1996, **17**, 163-168.
- Openshaw PJ, Dean GS, Culley, FJ.— Links between respiratory syncytial virus bronchiolitis and childhood asthma: clinical and research approaches. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, **22**, S58-64.
- Welliver RC.— Respiratory syncytial virus and other respiratory viruses. *Pediatr Respir Rev*, 2003, **22**, S6-10.
- Gern JE.— Viral respiratory infection and the link to asthma. *Pediatr Infect Dis J*, 2004, **23**, S78-86.
- Goksor E, Amark M, Alm B, et al.— The impact of pre- and post-natal smoke exposure on future asthma and bronchial hyper-responsiveness. *Acta Paediatr*, 2007, **96**, 1030-1035.
- American Academy of Pediatrics.— Report of the Committee on Infectious Diseases. *Red Book*, 2006, 27th ed.
- Boeckh M, Berrey MM, Bowden RA, et al.— Phase 1 Evaluation of the Respiratory Syncytial Virus-Specific Monoclonal Antibody Palivizumab in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplants. *J Infect Dis*, 2001, **184**, 350-354.
- Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al.— Palivizumab Prophylaxis Reduces Hospitalization Due to Respiratory Syncytial Virus in Young Children With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease. *J Pediatr*, 2003, **143**, 532-540.
- The Impact-RSV Study Group.— Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Risk Infants. *Pediatrics*, 1998, **102**, 531-537.
- American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn.— Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections: Indications for the Use of Palivizumab and Update on the Use of RSV-IGIV. *Pediatrics*, 1998, **102**, 1211.
- Meissner HC.— Selected populations at increased risk from respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2003, **22**, S40-44.
- Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*, 2006, **118**, 1774.
- Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, et al.— Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2004, **158**, 119-126.
- Bronchiolitis Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center.— Evidence based clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants 1 year of age or less presenting with a first time episode. Available at: www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/bronchiolitis.htm
- Arnold SA, Wang EE, Law BJ, et al.— Variable morbidity of respiratory syncytial virus infection in patients with underlying chronic lung disease. A review of the PICNIC RSV database. *Pediatr Infect Dis*, 1999, **18**, 866-869.
- Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al.— Prevention and control of influenza : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep*, 2008, **57**, 1-60.
- Abman SH, Ogle JW, Butler-Simon N, et al.— Role of respiratory syncytial virus in early hospitalizations for respiratory distress of young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*, 1988, **113**, 826-830.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. O. Battisti, Service de Pédiatrie et Néonatalogie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : oreste.battisti@chu.ulg.ac.be