



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Immunoprophylaxie par le Palivizumab-Synagis®, évaluation des  
pratiques en France à 1 an : cohorte EPIPAGE2**

Présentée et soutenue publiquement le 18 Octobre 2016 à 18 heures  
au Pôle Formation  
**Par Stéphanie Malexieux**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Patrick Truffert**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Stéphane Leteurtre**

**Monsieur le Professeur François Dubos**

**Madame le Docteur Eurydice Aissi**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Patrick Truffert**

**Travail du Service de Bio statistiques du CHRU de Lille**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

DBP	dysplasie broncho pulmonaire
SA	semaine d'aménorrhée
AG	âge gestationnel
AMM	autorisation de mise sur le marché
ICT	indication de la commission de transparence
NPDC	région Nord-Pas-de-Calais
RCIU	retard de croissance intra-utérin
PMI	protection maternelle et infantile
CAMSP	centre d'action médico-sociale précoce
CMP	centre médico-psychologique
CMPP	centre médico-psychopédagogique
SMR	service médical rendu

## Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>2</b>
<b>Matériels et méthodes.....</b>	<b>5</b>
I. Population d'étude .....	5
II. Cadre de l'indication de l'AMM et de l'ICT .....	5
III. Données sur le Synagis® .....	5
IV. Caractéristiques de la population.....	6
V. Stratégie d'analyse .....	6
<b>Résultats .....</b>	<b>8</b>
I. Diagramme de flux.....	8
II. Etude nationale.....	9
III. Etude régionale.....	12
IV. Facteurs déterminants de la réalisation et de la qualité de la cure .....	14
<b>Discussion .....</b>	<b>19</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>23</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>24</b>

## RESUME

**Contexte** : Les enfants nés très prématurément sont à haut risque d'infections par le VRS. Il existe une immunoprophylaxie par le Synagis® dont la prescription s'appuie en France sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou les indications de la commission de transparence (ICT).

**Méthode** : Il s'agit d'une étude de cohorte menée en population dans les maternités et les services de néonatalogie des 25 régions françaises incluses dans EPIPAGE2. Les données ont été recueillies sur les questionnaires néonataux remplis par les médecins et les questionnaires de suivi à 1 an remplis par les parents.

**Résultats** : 3660 enfants vivants à 1 an, suivis à 1 an en métropole et répondants au questionnaire à 1 an ont été inclus. Notre étude met en évidence que la prescription de Synagis® en France s'appuie sur l'ICT, avec 85,6% des enfants entrant dans l'ICT réellement traités, et que seulement 53,0% des enfants traités reçoivent une cure complète. Sur le plan régional, la médiane des pourcentages d'enfants traités entrant dans l'ICT est de 86,4%, et la médiane des pourcentages de cures complètes chez les enfants traités est de 53,9%. Les enfants réellement traités et recevant une cure complète sont nés plus jeunes, présentent une morbidité respiratoire néonatale plus sévère et sont ceux avec le meilleur suivi.

**Conclusion** : Les pratiques de réalisation du Synagis® en France s'appuient davantage sur les indications de la commission de transparence. Seulement la moitié des enfants traités reçoivent une cure complète. Les enfants les mieux traités semblent être les plus immatures.

## INTRODUCTION

La prématurité touche aujourd'hui un nombre croissant d'enfants. En France, chaque année, plus de 12 000 enfants naissent grands prématurés. Les progrès récents en néonatalogie ont permis de prendre en charge ces enfants prématurés nés de plus en plus tôt et d'améliorer leur survie, mais il est désormais nécessaire d'évaluer les effets de ces soins et l'impact de cette prise en charge immédiate sur leur devenir à long terme (1).

Une première étude EPIPAGE avait été menée en France en 1997 sur les grands prématurés afin d'évaluer la morbidité et la mortalité dans cette population. Elle avait montré qu'en dépit des progrès accomplis la mortalité et la morbidité néonatales restaient élevées et les handicaps fréquents (1). Depuis cette étude, de nombreux traitements médicaux, dont le Palivizumab - Synagis®, ont vu le jour d'où la nécessité de faire à nouveau le point sur la prise en charge des grands prématurés en France. L'étude EPIPAGE2 a été menée en ce sens en 2011 sur le plan national.

La dysplasie broncho-pulmonaire est la principale complication respiratoire de la prématurité. Elle a été décrite pour la 1ère fois par Northway (2) en 1967 comme une maladie pulmonaire chronique du prématuré ayant présenté un syndrome de détresse respiratoire sévère à la naissance nécessitant une ventilation prolongée. De nombreux auteurs ont ensuite défini la DBP comme la persistance d'anomalies

respiratoires à 28 jours de vie. En 1988, Shennan (3) a montré que la dépendance en oxygène à 36 SA était mieux corrélée au devenir respiratoire de ces prématurés. La définition de la DBP correspondait alors à la persistance d'une oxygénodépendance à 36 SA. En 2001, Jobe et Bancarali (4) ont classé la DBP selon le grade de sévérité : légère (oxygénothérapie pendant au moins 28 jours de vie et air ambiant à 36 SA), modérée (oxygénothérapie pendant au moins 28 jours et  $FiO_2 < 30\%$  à 36 SA) et sévère (oxygénothérapie à 28 jours et  $FiO_2 \geq 30\%$  à 36 SA). Actuellement, la DBP se présente comme une détresse respiratoire néonatale faisant parfois suite à une maladie des membranes hyalines concernant des enfants ayant souvent reçu une corticothérapie anténatale, du surfactant à la naissance et parfois une corticothérapie post-natale. Il s'agit d'une affection pulmonaire chronique caractérisée par un défaut d'alvéolarisation, de microvascularisation et de synthèse du surfactant à l'origine d'un développement pulmonaire anormal et d'une fragilité pulmonaire accrue.

Le VRS est le principal agent responsable d'infections des voies aériennes inférieures chez le nourrisson et l'enfant (5,6). Dans les pays développés, il existe des groupes à haut risque bien définis, généralement présentant des pathologies chroniques sous-jacentes, comme la DBP, chez qui la progression en infection sévère des voies aériennes est plus rapide et peut conduire au décès (7). Les enfants nés prématurément, particulièrement ceux présentant une dysplasie broncho-pulmonaire et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie sont donc à très haut risque de complications (8). La période hivernale est la période la plus à risque.

Il n'existe pas de traitement curatif contre la VRS. Il existe par contre aujourd'hui des actions préventives comme l'immunoprophylaxie par le Palivizumab Synagis®. L'AMM a été obtenue en Europe en 1999 faisant suite à une étude nord-

américaine Impact-RSV (5,9) qui avait montré une réduction de 55% (10.6% vs 4.6%) du taux d'hospitalisation pour bronchiolite à VRS chez les prématurés ayant un âge gestationnel inférieur ou égal à 35 SA, âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie et chez les enfants de moins de 2 ans présentant une dysplasie broncho-pulmonaire. En France, l'AMM considère qu'il est recommandé de protéger les enfants de 35 SA ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie, ainsi que ceux de moins de 2 ans et présentant une dysplasie broncho pulmonaire. Elle inclue aussi les enfants de moins de 2 ans présentant une cardiopathie avec un retentissement hémodynamique. La commission de transparence a, quant à elle, restreint les indications du Synagis® aux nourrissons nés à un âge gestationnel de 32 SA ou moins, présentant une dysplasie broncho-pulmonaire et de moins de 6 mois au début de l'épidémie, ainsi que les enfants de moins de 2 ans ayant présenté une affection respiratoire prolongée (dysplasie broncho pulmonaire sévère et traitement de longue durée au cours des 6 derniers mois) ou présentant une cardiopathie hémodynamiquement significative. Selon les recommandations, le Synagis® doit être réalisé en 5 à 6 injections intramusculaires tous les 28 jours (10), d'octobre à février/mars (selon la présence ou non du VRS), à la dose de 15 mg/kg/injection. Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre la protéine de fusion du VRS (11). Il n'est pas décrit d'effets secondaires particuliers. A noter le délai d'attente de 30 minutes environ nécessaire après la reconstitution du produit et avant l'injection ainsi que le caractère très douloureux de cette injection. Dans la pratique quotidienne, on constate une hétérogénéité des pratiques entre les équipes et au sein même des équipes. Ceci a été attribué à des indications différentes selon les référentiels, à l'absence de recommandation unique, à un manque de conviction de certaines équipes quant à l'efficacité du Synagis® qui n'a pour l'instant montré qu'une diminution du taux d'hospitalisation (10). Son coût se situe

approximativement à 9550 € (8) la cure complète. De plus, la réalisation correcte de la cure de Synagis® semblerait compliquée par la disponibilité du produit uniquement en pharmacie hospitalière, le temps important consacré à la reconstitution du produit et à l'injection, la douleur de l'injection chez l'enfant et le délai entre les injections de 28 jours nécessitant une bonne compliance parentale au traitement durant toute la période épidémique. L'immunoprophylaxie par le palivizumab reste, tout de même, à discuter pour certains enfants dans la lutte contre la VRS en complément des mesures d'hygiène tant qu'aucun autre traitement ne sera recommandé (12).

Les objectifs de ce travail sont les suivants :

- décrire les pratiques de prescription et de réalisation du Synagis® sur le plan national et dans les différentes régions françaises ayant participé à la cohorte EPIPAGE2 selon les cadres d'indication puis selon la qualité de la cure (caractère complet ou non)
- évaluer les caractéristiques des enfants traités par le Synagis® dans le cadre de l'ICT
- évaluer les caractéristiques des enfants traités ayant reçu une cure incomplète de Synagis®

## MATERIELS ET METHODES

### I. Population d'étude

Notre analyse se basait sur le recueil de données de la cohorte nationale EPIPAGE2. Cette étude débutée en mars 2011 dans 25 régions françaises est une étude observationnelle analytique prospective menée en population et qui recueille des données concernant les prématurés de moins de 34 semaines d'aménorrhée (SA). Cette étude est toujours en cours à l'heure actuelle. Tous les prématurés de 34 SA et moins nés vivants dans les maternités françaises tous niveaux confondus étaient éligibles. Etaient exclus : les refus de participation, les mort-nés, les interruptions médicales de grossesse. Le recueil des données a été fait prospectivement, de manière informatisée, à partir de questionnaires papiers remplis par le médecin à la maternité (informations concernant la grossesse, l'accouchement et la prise en charge immédiate de l'enfant) ainsi qu'en néonatalogie (bilan de l'hospitalisation) et par les parents pour les questionnaires à 1, 2, 5, 8 et 11 ans. Les critères d'inclusion de notre étude étaient les prématurés nés entre 23 et 34 SA inclus, appartenant à la cohorte EPIPAGE2, sortis vivants d'hospitalisation, suivis à 1 an en métropole et ayant répondu au questionnaire à 1an. L'exhaustivité des inclusions a été vérifiée dans toutes les maternités à partir des cahiers de bloc obstétrical.

## **II. Cadre de l'AMM et des indications de la commission de transparence**

Les indications du Synagis® selon l'ICT sont : les enfants avec un âge gestationnel de 32 SA ou moins, présentant une dysplasie broncho-pulmonaire (c'est-à-dire oxygénodépendance à S36) et de moins de 6 mois au début de l'épidémie (1/10/11).

Les indications du Synagis® selon l'AMM sont : les enfants de 35 SA ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie (1/10/11).

Nous définissons la période épidémique du VRS du 1/10/11 au 31/03/12.

## **III. Données sur le Synagis®**

L'immunoprophylaxie par le Synagis® était définie par le regroupement des questionnaires néonataux et à 1 an à la question « Votre enfant a-t-il reçu du Synagis® ? », « Combien de doses a-t-il reçu ? » et « Date à laquelle il a reçu la première dose ». Nous distinguons ensuite les enfants ayant reçu une cure complète et incomplète :

- la cure « complète » était définie par un enfant ayant reçu au moins autant de doses de Synagis® que de mois exposés (6 mois pour les enfants sortis d'hospitalisation avant le 1/10/11 ou en cas de sortie pendant la période épidémique nombre de mois entre la sortie et le 31/03/12)
- la cure « incomplète » était définie par un enfant ayant reçu au moins une dose de Synagis® mais moins de doses que de mois exposés
- la classe « non traités » correspondait aux enfants n'ayant pas reçu de Synagis®.

## IV. Caractéristiques de la population

L'autre objectif de cette étude était de déterminer les caractéristiques néonatales (sexe de l'enfant, âge gestationnel à la naissance, retard de croissance intra utérin, dysplasie broncho-pulmonaire, allaitement maternel, suivi organisé à la sortie de néonatalogie), environnementales (tabagisme passif, mode de garde, fratrie) et sociales (niveau d'étude de la maman et du conjoint, situation professionnelle de la maman et de conjoint) des enfants traités par le Synagis®. Pour la recherche de ces caractéristiques, nous avons choisi de travailler avec les enfants entrant dans les indications de la commission de transparence car il s'agit du cadre de prescription majoritaire en France. Nous avons, ensuite, recherché les caractéristiques des enfants ayant reçu une cure incomplète. Pour se faire nous avons travaillé sur les enfants traités quel que soit le cadre de prescription.

Le RCIU est défini comme un poids de naissance inférieur à 75% du poids moyen des enfants de même âge gestationnel en prenant en compte le sexe de l'enfant. L'allaitement maternel est défini comme une alimentation par du lait de mère peu importe le mode d'alimentation. Le tabagisme passif est défini par un tabagisme actif de la maman ou du conjoint de la maman. Le mode de garde collectif est défini comme un mode de garde en crèche ou chez une assistante maternelle. Une famille nombreuse est définie comme une famille avec 3 enfants ou plus. Ces données étaient recueillies par le regroupement des questionnaires néonataux et des questionnaires à 1 an.

## V. Stratégie d'analyse

La première partie de notre étude était consacrée à l'étude des pratiques d'administration du Synagis® sur le plan national puis sur le plan régional des enfants nés entre 23 et 34 SA.

Nous avons décrit :

- le nombre d'enfants entrant dans les indications de l'AMM ou dans l'indication ICT,
- le nombre d'enfants ayant réellement reçu le traitement dans les indications de l'AMM ou dans l'indication ICT,
- le nombre d'enfants traités, quel que soit le cadre de prescription, ayant reçu une cure complète de Synagis®.

La deuxième partie de notre étude consistait à décrire les caractéristiques des enfants entrant dans l'indication ICT et réellement traités par Synagis® puis les caractéristiques des enfants traités quel que soit le cadre de prescription ayant reçu une cure incomplète . Pour cela nous avons comparé les caractéristiques néonatales, environnementales et sociales. Les associations ont été quantifiées par l'Odds Ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95% (IC95%) en analyse multivariée.

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquences et de pourcentages. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de moyennes et de déviations standards et les paramètres numériques non gaussiens en termes de médianes et d'intervalles interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test Shapiro-Wilk. Les comparaisons des deux groupes de patients ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les paramètres qualitatifs, à l'aide d'un test de

Cochran-Armitage pour les paramètres qualitatifs ordinaux, à l'aide d'un test t de Student pour les paramètres continus gaussiens, et à l'aide d'un test U de Mann-Whitney pour les paramètres continus non gaussiens. Les statistiques ont été réalisées par l'unité de méthodologie bio statistique du CHRU de Lille (EA2694). Le niveau de significativité a été fixé à 5 %. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

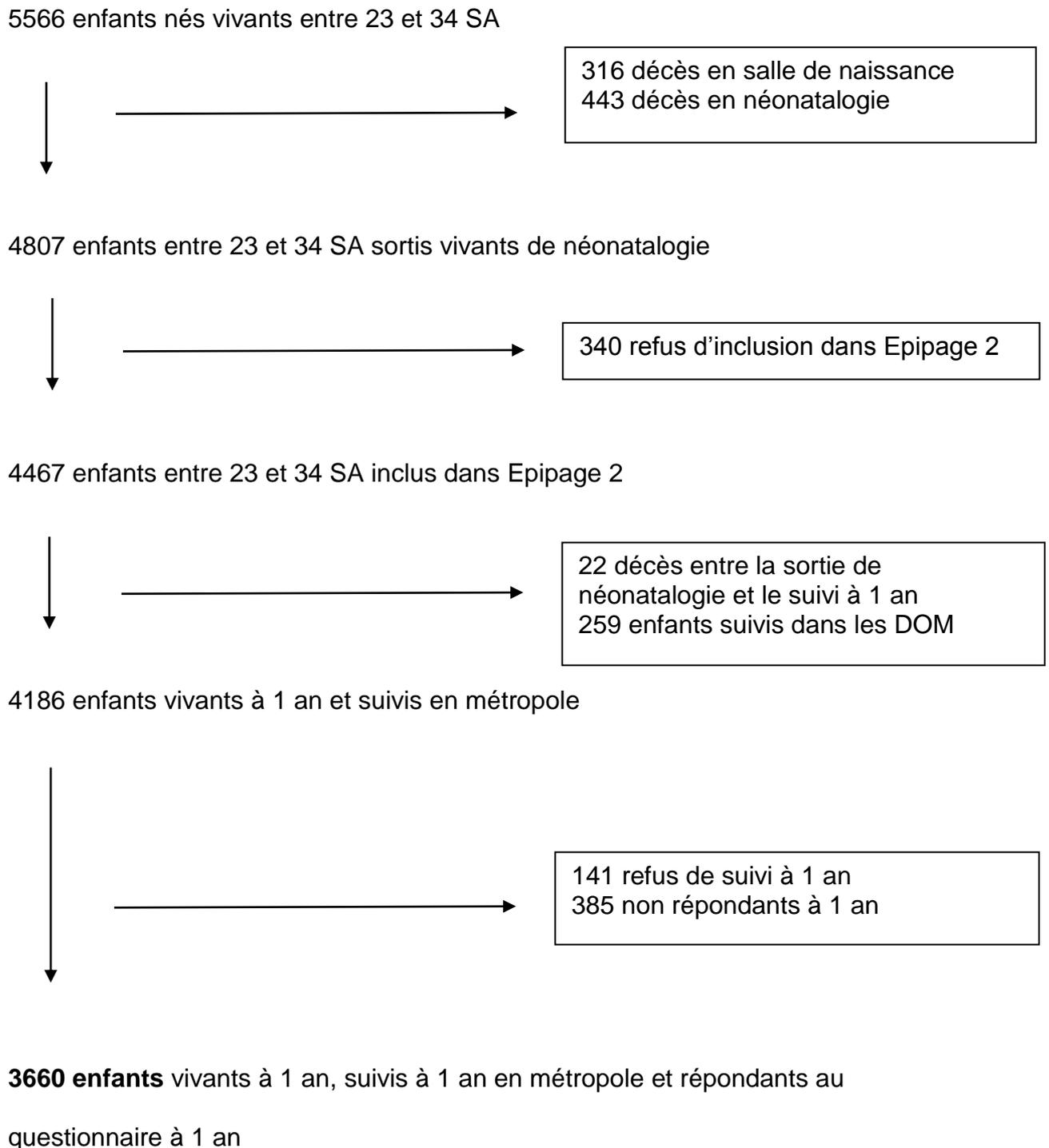
#### Conflit d'intérêt

Le recueil des données concernant le Synagis® a été financée par Abbott. Cependant le contrat précise que l'analyse et la publication des résultats ne relèvent que de la décision de l'unité INSERM U1153.

## RESULTATS

### I. Diagramme de flux

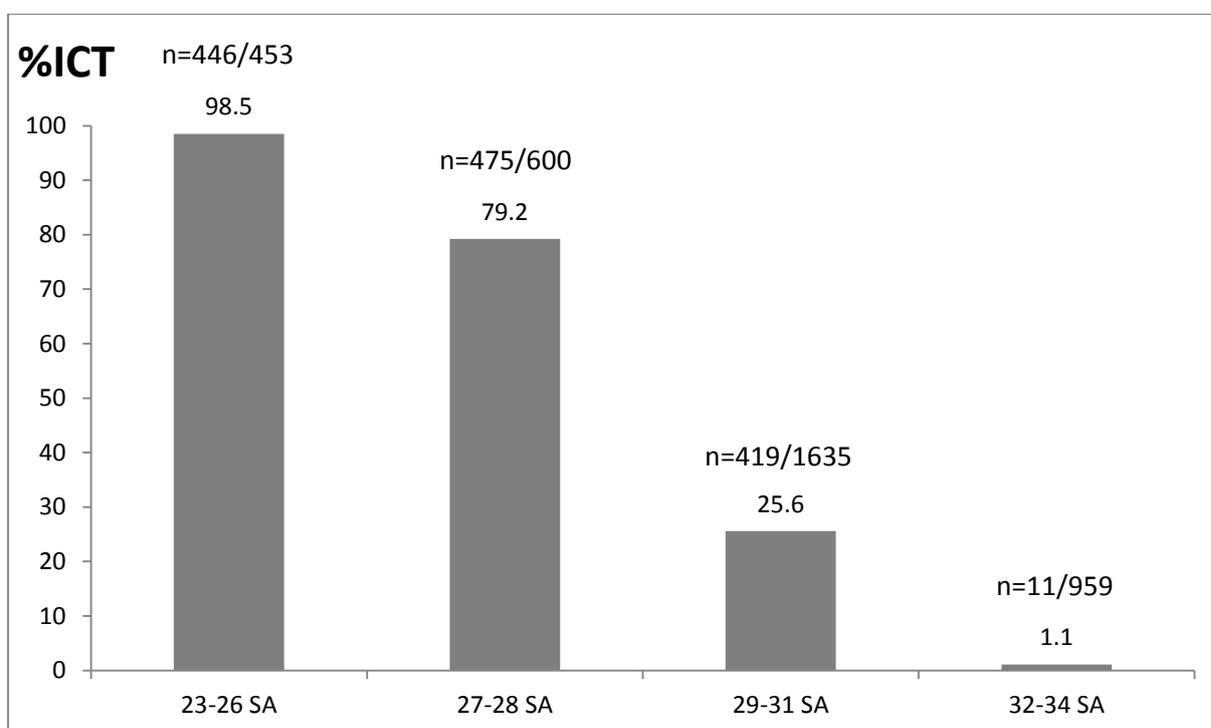
5566 enfants sont nés vivants et prématurés entre 23 et 34 SA en France lors de la période d'inclusion. 316 sont décédés en salle de naissance et 443 sont décédés en néonatalogie. Les parents de 340 enfants ont refusé l'inclusion portant à 4467 le nombre d'enfants inclus dans EPIPAGE2. Parmi eux, 4186 enfants résidaient en métropole, étaient encore suivis et avaient répondu au questionnaire à 1an dont 3660 enfants qui constituaient notre population d'analyse (figure 1).



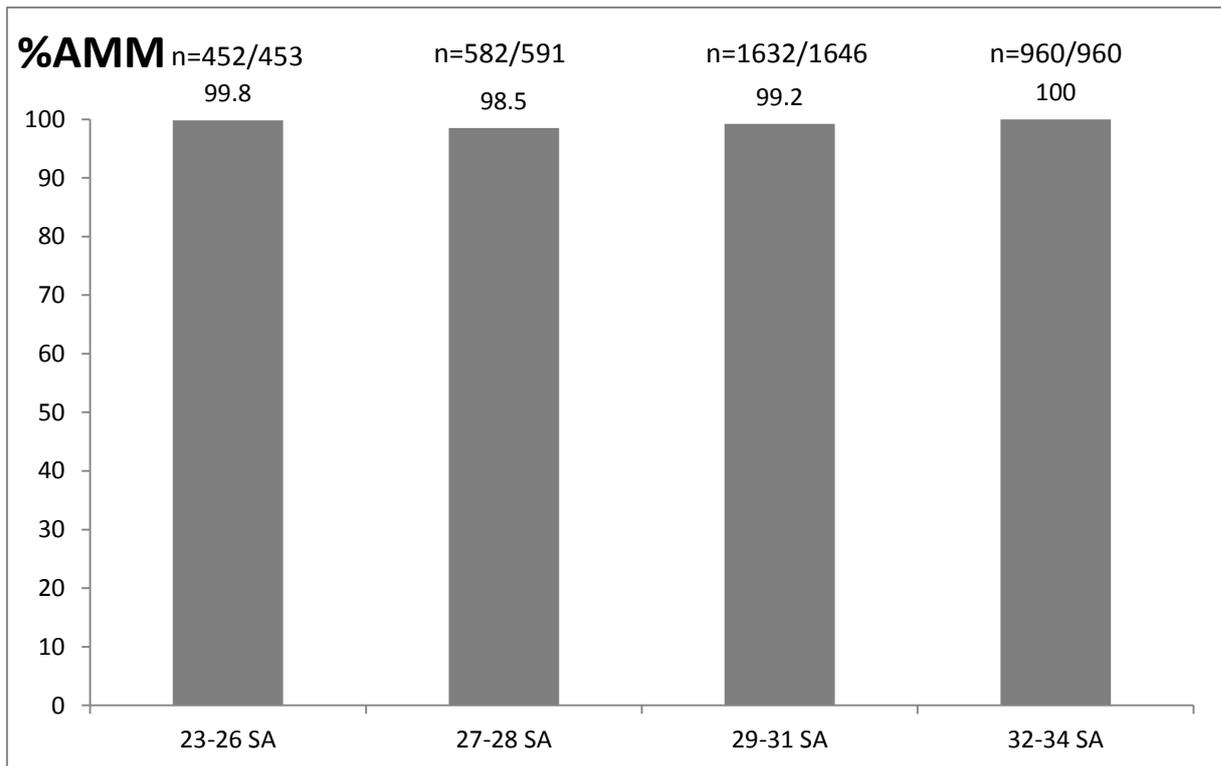
**Figure 1 :** Diagramme de flux de l'étude

## II. Etude nationale

Dans notre cohorte de 3660 enfants, 99,3% des enfants entraient dans les indications de l'AMM et 37,0% des enfants entraient dans les indications de la commission de transparence. Parmi ceux qui entraient dans les indications de la commission de transparence, 98,5% étaient nés entre 23 et 26 SA, 79,2% entre 27 et 28 SA. On observait une diminution des indications de la commission de transparence à partir de 29 SA avec 25,6% d'enfants concernés entre 29 et 31 SA et 1,1% à 32 SA (figures 2 et 3).



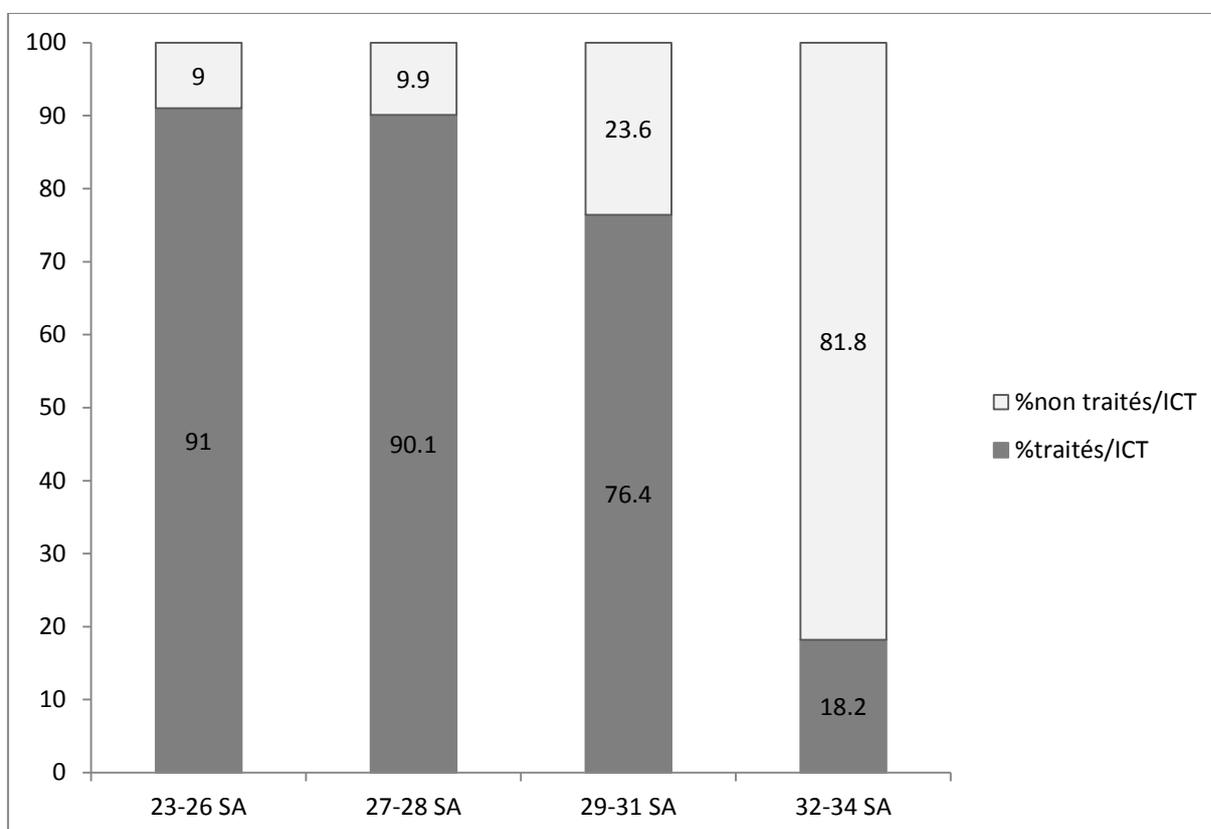
**Figure 2:** Histogramme du pourcentage d'enfants entrant dans les indications ICT en population nationale par âge gestationnel



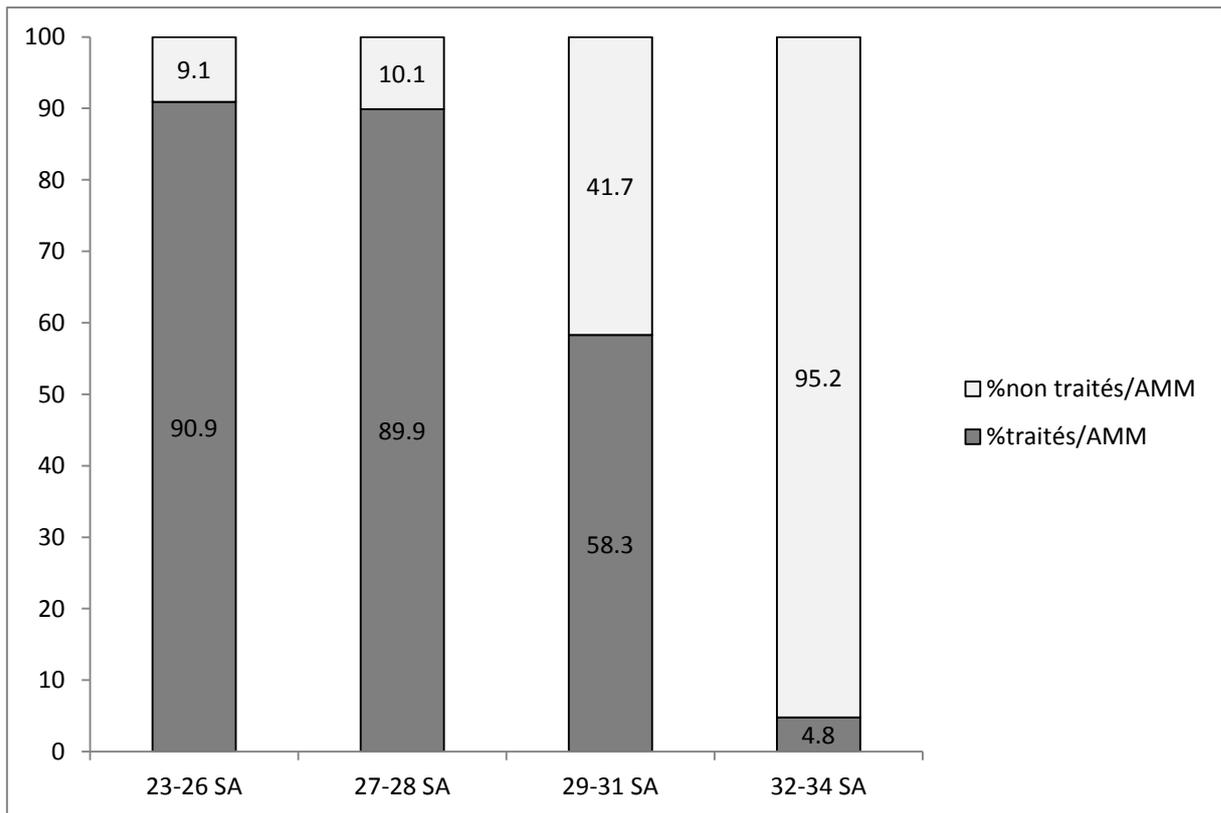
**Figure 3:** Histogramme du pourcentage d'enfants entrant dans les indications de l'AMM en population générale par âge gestationnel

Dans notre population d'analyse, 1351 enfants entraient dans les indications de la commission de transparence et 1156 recevaient effectivement au moins une dose de Synagis® alors qu'ils entraient dans les indications de la commission de transparence, soit un taux de traitement de 85,6%.

Dans le cadre de l'AMM, 3636 enfants entraient dans ses indications et 1932 enfants recevaient effectivement au moins une dose de Synagis®, soit un taux de traitement de 52,7% (figures 4 et 5).

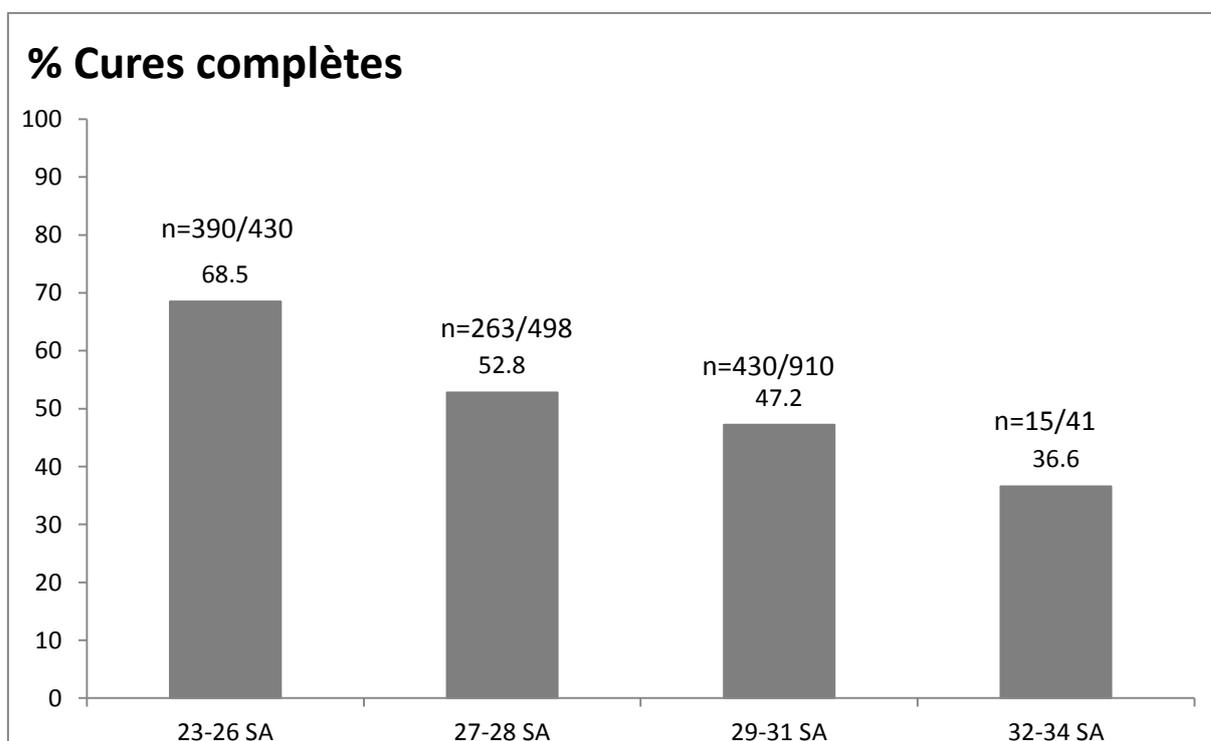


**Figure 4:** Histogramme du pourcentage d'enfants réellement traités entrant dans les indications ICT en population générale par âge gestationnel



**Figure 5:** Histogramme du pourcentage d'enfants réellement traités entrant dans les indications de l'AMM en population générale par âge gestationnel

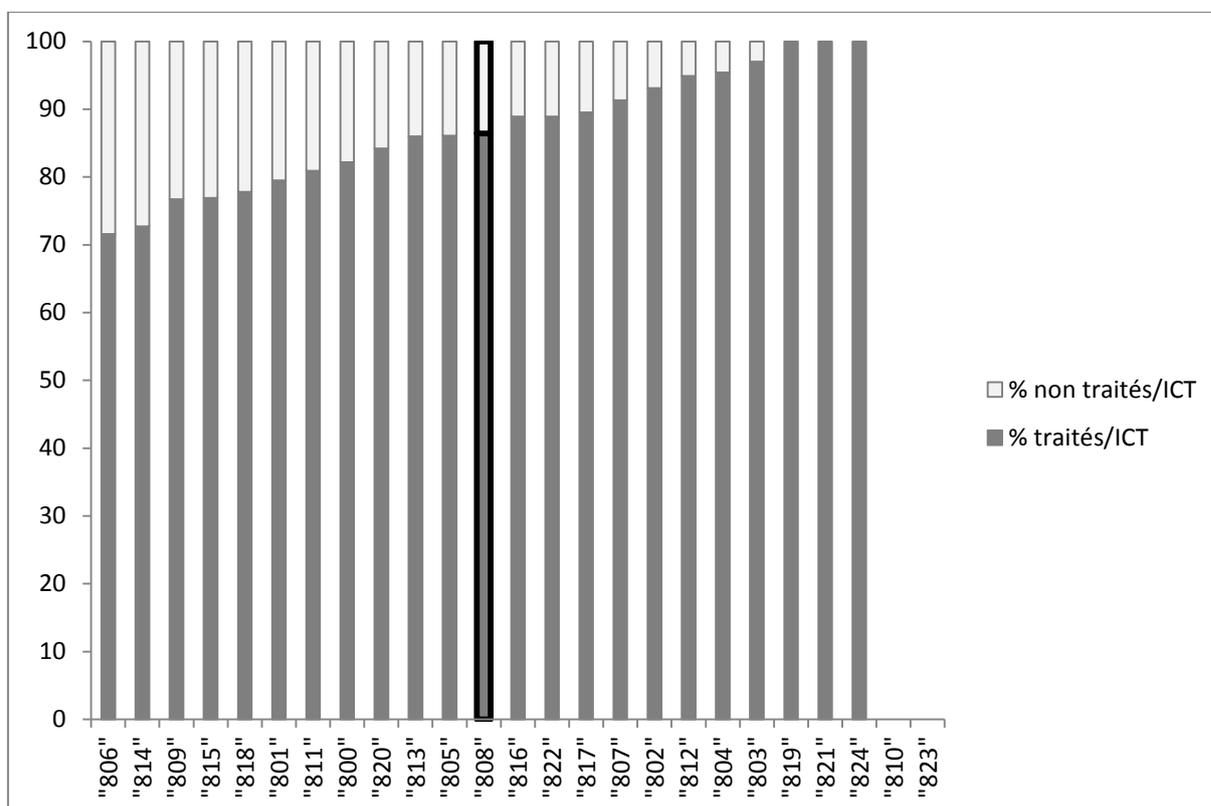
Parmi les enfants traités par Synagis® (quel que soit le cadre de prescription), seulement 53,0% des enfants recevaient une cure complète. Les enfants les mieux protégés étaient ceux nés entre 23 et 26 SA avec un taux de cures complètes de 68,5%, puis ce taux diminuait progressivement de 52,8% pour les enfants nés entre 27 et 28 SA à 47,2% pour les enfants nés entre 29 et 31 SA jusqu'à 36,6% pour les enfants nés entre 32 et 34 SA (figure 6).



**Figure 6:** Histogramme du pourcentage d'enfants traités ayant reçu une cure complète en population générale par âge gestationnel

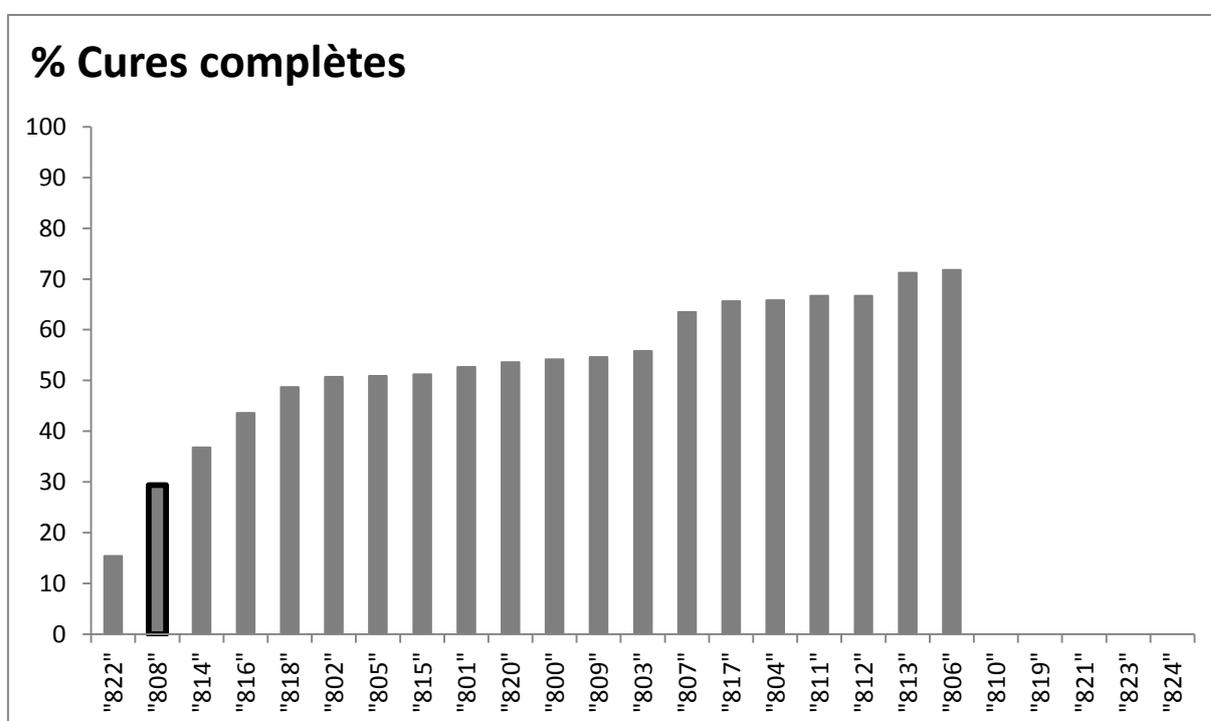
### III. Etude régionale

Sur le plan régional, parmi les 25 régions participant à EPIPAGE2, on notait un taux de réalisation de l'immunoprophylaxie par le Synagis® chez les enfants entrant dans les indications de la commission de transparence compris entre 71,6% et 100%. La médiane des pourcentages d'enfants traités par région selon l'ICT était à 86,4%. La région surlignée en noir correspondait à la région du NPDC. Les 2 régions pour lesquelles il n'y a pas de données sont en fait des régions pour lesquelles 1 des 2 variables est manquante pour tous les enfants (figure 7).



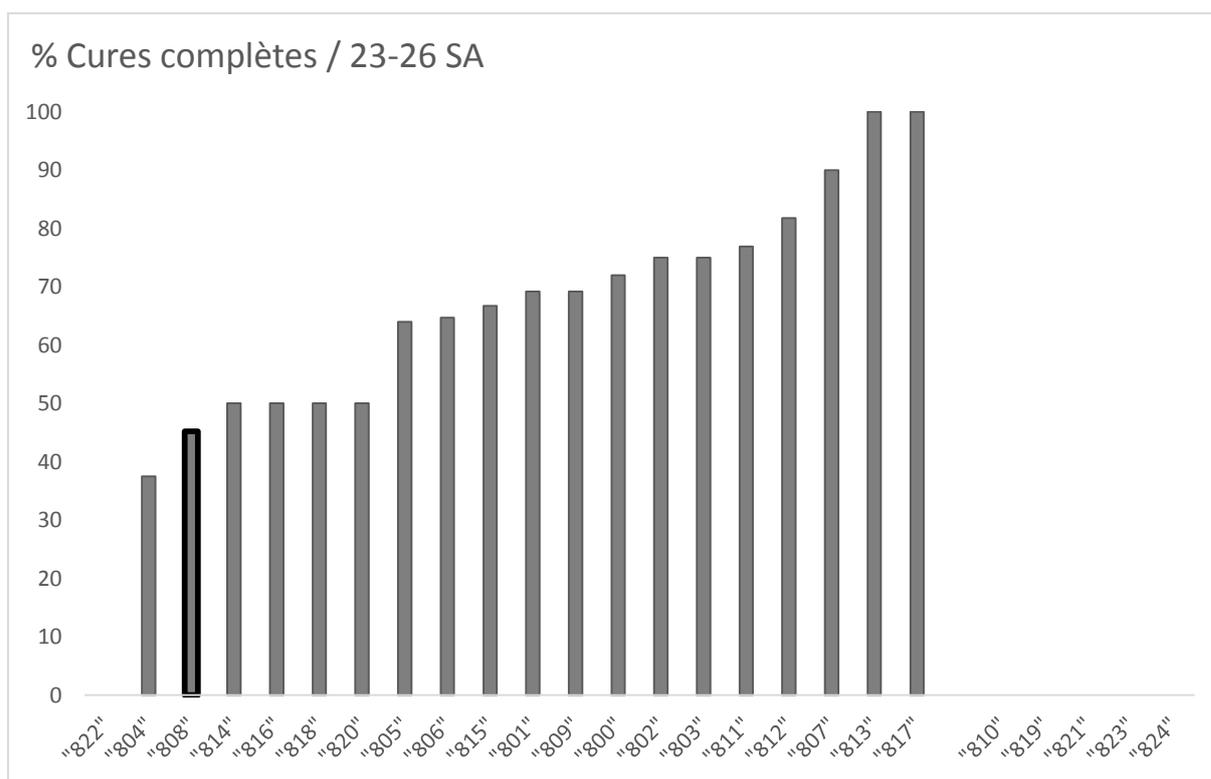
**Figure 7 :** Histogramme du pourcentage d'enfants entrant dans les indications ICT et réellement traités par Synagis® selon la région de suivi

Sur le plan régional, parmi les 25 régions participant à EPIPAGE2, on notait un taux de cures complètes chez les enfants traités par Synagis® quel que soit le cadre de prescription compris entre 15,4% et 71,8%. La médiane des pourcentages d'enfants traités ayant reçu une cure complète se situait à 53.9 %. La région surlignée en noir correspondait à la région du NPDC. Les régions pour lesquelles il n'y a pas de données sont en fait des régions pour lesquelles la variable est manquante pour tous les enfants (figure 8).

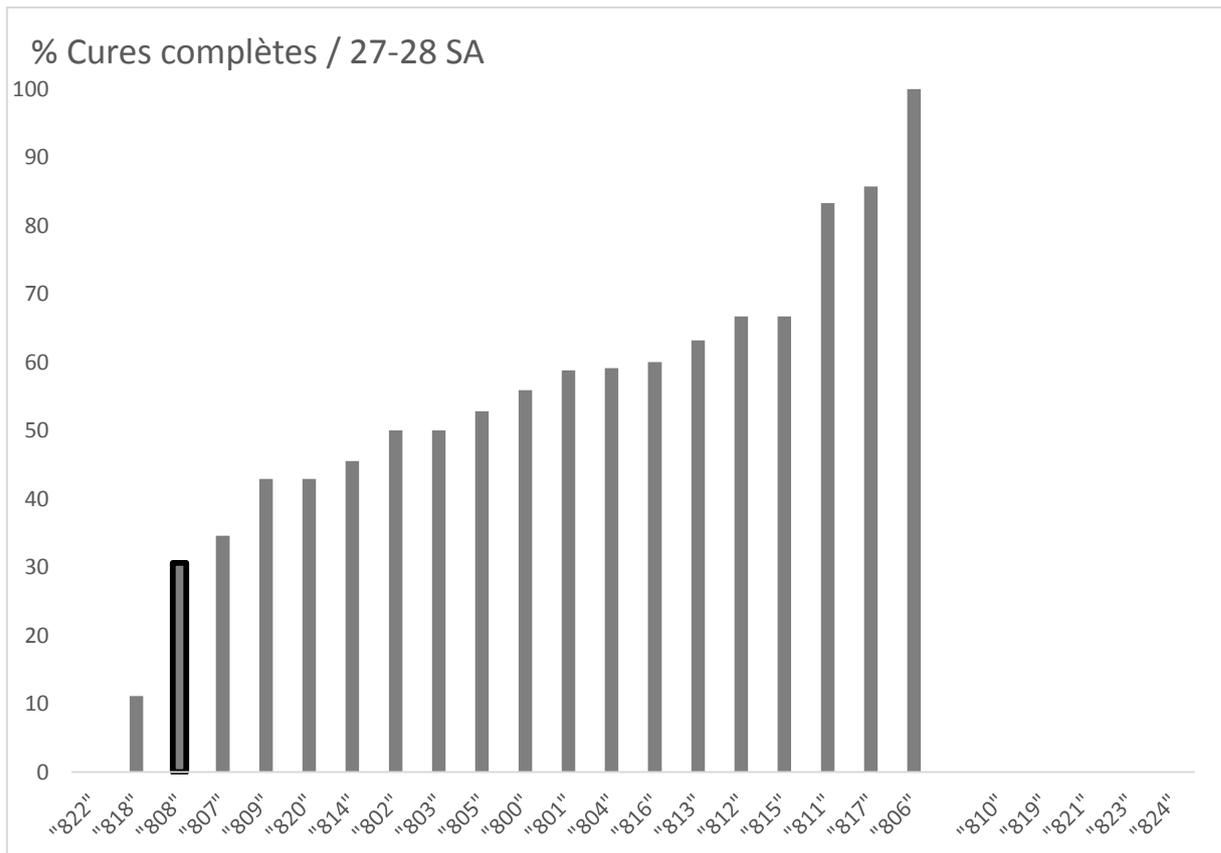


**Figure 8:** Histogramme du pourcentage d'enfants traités ayant reçu une cure complète de Synagis® selon la région de suivi

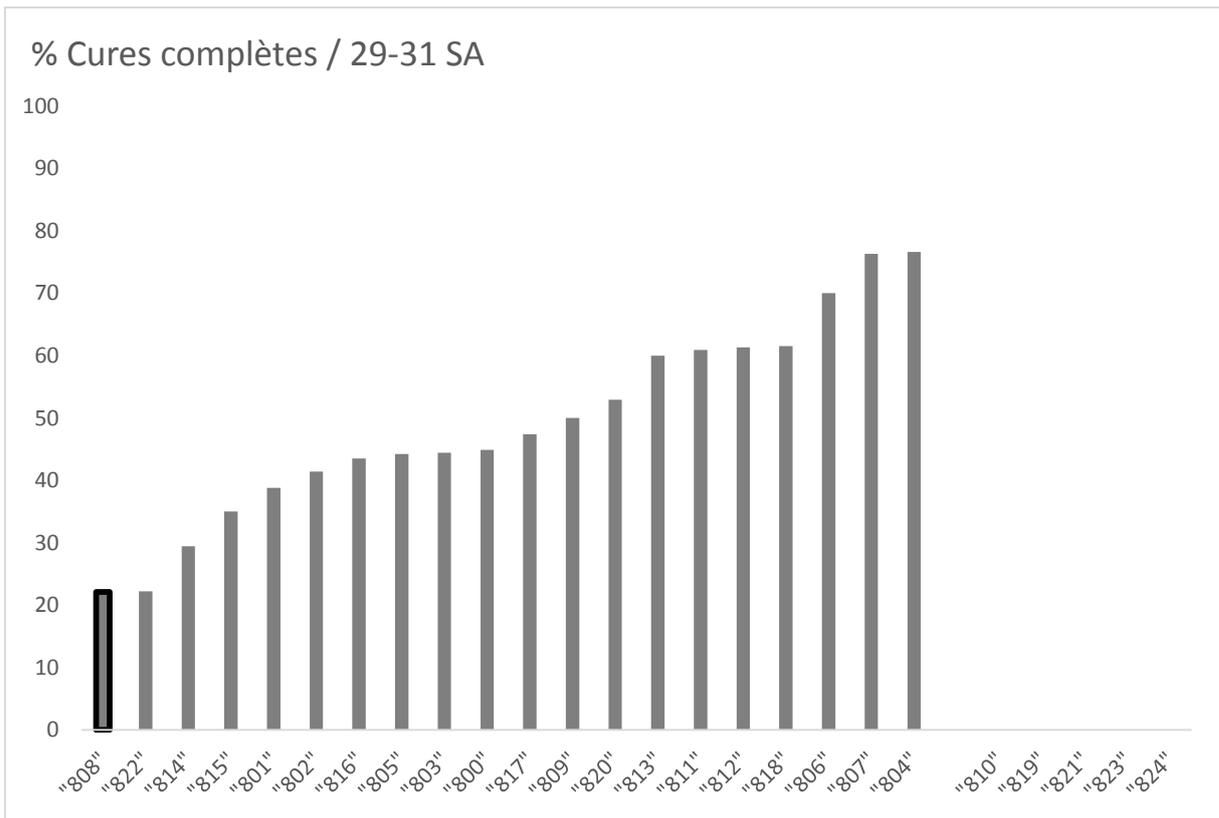
Lors de l'analyse de ce taux de cures complètes par région par âge gestationnel, on notait que celui-ci diminuait progressivement alors que l'âge gestationnel augmentait, le taux de cures complètes était compris entre 0 et 100% pour les 23-26 SA, entre 0 et 100% pour les 27-28 SA et entre 22,1 et 76,6% pour les 29-31 SA. La médiane des pourcentages d'enfants ayant reçu une cure complète entre 23 et 26 SA était à 68,0%, la médiane entre 27 et 28 SA était à 54,3%, la médiane entre 29 et 31 SA était à 46,2% (figures 9, 10, 11 et 12). La région surlignée en noir correspondait à la région du NPDC. Les régions pour lesquelles il n'y a pas de données sont en fait des régions pour lesquelles 1 des 2 variables est manquante pour tous les enfants.



**Figure 9:** Histogramme du pourcentage d'enfants traités nés entre 23 et 26 SA ayant reçu une cure complète de Synagis® selon la région de suivi



**Figure 10:** Histogramme du pourcentage d'enfants traités nés entre 27 et 28 SA ayant reçu une cure complète de Synagis® selon la région de suivi



**Figure 11:** Histogramme du pourcentage d'enfants traités nés entre 29 et 31 SA ayant reçu une cure complète de Synagis® selon la région de suivi

## **IV. Facteurs déterminants de la réalisation et de la qualité de la cure**

Le tableau 1 permettait l'étude de l'association entre certaines caractéristiques néonatales, sociales et environnementales et la réalisation d'au moins une dose de Synagis® chez les enfants entrant dans les indications de la commission de transparence. Après analyse multivariée, on mettait en évidence une association statistiquement significative selon laquelle plus l'enfant né prématuré, présente un retard de croissance, est suivi au CAMSP, plus il recevra de Synagis® dans les indications de la commission de transparence.

Les caractéristiques suivantes ont été étudiées mais ne sont pas statistiquement associées à la réalisation d'au moins une dose de Synagis® chez les enfants entrant dans l'indication ICT :

- Sexe masculin
- Tabagisme pendant la grossesse
- Tabagisme maternel
- Niveau d'étude maternel
- Niveau d'étude paternel
- Activité professionnelle mère
- Activité professionnelle père
- Suivi : réseau, consultations anciens prématurés, en service de néonatalogie, PMI, CMP, CMPP
- Mode de garde collectif
- Famille nombreuse

**Tableau 1: Déterminants néonataux, parentaux, sociaux et environnementaux de recevoir une dose de Synagis® dans le cadre ICT**

Déterminants	DM	T N=1156	NT N=185	P	ORa (IC)	p
AG, (médiane, IIQ)	0	27(26-29)	29(27-30)	<0,0001	0,7(0,6-0,8)†	<0,0001
RCIU, n(%)	0	163(14,1)	17(9,2)	0,0689	1,4(1,1-1,9)	0,0079
DBP, n(%)	71	189(17,2)	14(8,1)	0,023	1,3(0,9-1,7)	0,1032
Allaitement maternel, n(%)	114	35(3,3)	9(5,5)	0,1594	0,7(0,5-1,1)	0,1466
Tabagisme paternel, n(%)	136	426(40,7)	73(46,2)	0,1896	0,8(0,7-1,0)	0,0714
Suivi :						
- CAMSP, n(%)	155	380(36,5)	34(23,3)	0,0017	1,3(1,1-1,6)	0,0168

T : traités / NT : non traités

DM : données manquantes / IIQ : intervalle inter-quartile / ORa : OR ajusté

† : OR pour une augmentation d'une semaine d'âge gestationnel

Le tableau 2 permettait l'étude de l'association entre certaines caractéristiques néonatales, sociales et environnementales et la réalisation d'une cure incomplète de Synagis® quel que soit le cadre de la prescription. Après analyse multivariée, on mettait en évidence une association statistiquement significative selon laquelle moins l'enfant né prématuré, moins il présente une dysplasie broncho pulmonaire, et moins il est suivi en réseau, plus il sera à risque de recevoir une cure incomplète de Synagis® quel que soit le cadre de la prescription.

Les caractéristiques suivantes ont été étudiées mais ne sont pas statistiquement associées à la réalisation d'une cure incomplète de Synagis® :

- RCIU
- Sexe masculin
- Allaitement maternel
- Tabagisme pendant la grossesse
- Tabagisme paternel et maternel
- Niveau d'étude maternel
- Niveau d'étude paternel
- Activité professionnelle mère
- Activité professionnelle père
- Suivi : consultations anciens prématurés, en service de néonatalogie, CMP, CMPP
- Mode de garde collectif
- Famille nombreuse

**Tableau 2: Déterminants néonataux, parentaux, sociaux et environnementaux de recevoir une cure incomplète de Synagis®**

Déterminants	DM	CI	CC	P	ORa (IC)	P
		N=864	N=965			
AG, (médiane, IIQ)	0	29(27-30)	28(26-30)	<0,0001	1,1(1,1-1,2)†	<0,0001
DBP, n(%)	80	53(6,4)	125(13,4)	<0,0001	0,7(0,6-0,9)	0,0003
Suivi :						
- réseau, n(%)	99	390(48,0)	591(63,8)	<0,0001	0,7(0,7-0,8)	<0,0001
- PMI, n(%)	153	219(27,9)	225(25,0)	0,1831	1,1(1,0-1,2)	0,1769
- CAMSP, n(%)	178	225(29,3)	308(34,5)	0,0218	0,9(0,8-1,0)	0,1709

CI : cure incomplète / CC : cure complète

DM : données manquantes / IIQ : intervalle inter-quartile / ORa : OR ajusté

† : OR pour une augmentation d'une semaine d'âge gestationnel

## DISCUSSION

Notre étude a permis de mettre en évidence les résultats suivants :

- 99,3% des enfants nés entre 23 et 34 SA entrent dans les indications du Synagis® selon l'AMM et seulement 37,0% selon l'ICT.
- les pratiques de réalisation du Synagis® en France s'appuient plutôt sur les indications de l'ICT : 85,6 % des enfants qui doivent être traités selon ces indications ont reçu du Synagis®. Ce pourcentage d'enfants réellement traités est de 90,0% chez les enfants nés entre 23 et 26 SA, de 72,0% chez les enfants nés entre 27 et 28 SA. Ce pourcentage diminue fortement à partir de 29 SA (<20,0%) et très fortement pour les enfants nés à 32 SA (0,2%).
- parmi les enfants traités par le Synagis® quel que soit le cadre de prescription seulement 53,0% reçoivent une cure complète.
- la médiane du taux de traitement des enfants entrant dans l'ICT par région est de 86,4% et la médiane du taux de cures complètes chez les enfants traités par Synagis® est de 53,9%.
- les enfants qui reçoivent réellement du Synagis® alors qu'ils appartiennent à l'ICT sont, de manière statistiquement significative, de plus petit âge gestationnel, présentent un retard de croissance intra-utérin, et sont suivis en consultations au CAMSP.
- les enfants qui reçoivent une cure incomplète de Synagis sont, de manière statistiquement significative, de plus grand âge gestationnel, présentent moins de dysplasie broncho pulmonaire, et sont moins suivi en consultations de réseau.

Le but de notre étude était d'analyser l'évolution des pratiques d'utilisation du Synagis® en néonatalogie chez les grands prématurés à partir des données d'EPIPAGE2. Ce travail est justifié par une réanimation néonatale de plus en plus poussée chez des enfants nés de plus en plus prématurés avec un taux de survie qui croît et donc une nécessité de mieux connaître les spécificités de cette population pédiatrique qui a tendance à s'accroître (13). Notre étude portait sur les pratiques de prescription et de réalisation du Synagis® en France.

Notre analyse est issue d'une étude de cohorte prospective menée en population, ce qui en représente un point fort. L'exhaustivité des inclusions a été vérifiée grâce aux registres des cahiers d'accouchements dans les différentes maternités françaises. Cette étude prévoit un suivi jusqu'à l'âge de 11 ans. Les données d'EPIPAGE2 ont été recueillies sur des questionnaires papiers puis traitées informatiquement. Les cadres de L'AMM et de l'ICT étaient clairement définis. On peut cependant noter que la période considérée comme épidémique allait du 1/10/11 au 31/03/12 mais qu'en réalité cette période varie d'une année à l'autre. Ceci a pu conduire à un biais de classement concernant les enfants considérés comme entrant dans le cadre et ceux réellement traités. Ceci a aussi pu conduire à surestimer le taux de cures incomplètes.

Par ailleurs la mesure du nombre de cures venait d'un questionnaire parental. Nous n'avons pu vérifier la qualité de ces réponses. Les parents ont cependant pu s'appuyer sur les données tracées du carnet de santé. Pour certaines données (allaitement, tabagisme) les parents pouvaient oublier des informations concernant la santé de leur enfant (biais de mémorisation) ou modifier ces informations (biais de prévarication pour le tabagisme par exemple). Cependant dans l'analyse des déterminants du fait d'être traité ou pas et du caractère complet ou non d'une cure il n'y a pas de raison de penser que ces erreurs de mesure soient différentielles. En

effet le recueil de ces données s'est fait en insu des critères étudiés.

Notre travail a aussi permis de mettre en évidence que parmi les enfants entrant dans le cadre de l'ICT, le taux de traitement décroît lorsque l'âge gestationnel croît, il est de 90,0% pour les 23-26 SA, il chute à 19,7% à partir de 29 SA et est très faible à 32 SA (0,2%). Le clivage 23-26SA / 29-32 SA se retrouve sur l'ensemble de nos analyses. Les explications possibles peuvent être une sous-évaluation de la gravité de l'état de santé de ces « moins grands » prématurés par rapport aux extrêmes prématurés. Les bénéfices démontrés concernant l'intérêt du Synagis® montrent surtout un effet sur le taux de ré hospitalisation (14) et Hall et al retrouvaient un intérêt encore plus important du Synagis® pour tous les moins de 30 SA (15).

Dans le cadre de ce travail, l'un des constats les plus importants est le taux de cures complètes de seulement 53,0% tous âges confondus et quel que soit le cadre de prescription. A part l'âge gestationnel, la maladie pulmonaire ou le suivi, aucun autre élément n'est ressorti de notre analyse afin de sensibiliser les praticiens à un « type » d'enfant à risque de recevoir une cure incomplète. Cependant, certaines variables du risque de cures incomplètes n'ont pu être mises en évidence à cause des données manquantes qui dépassaient 10%. Ce problème est une des difficultés dans les études en population à l'échelon national du type d'EPIPAGE2.

Le taux de cures incomplètes interpelle sur deux plans. Le coût du traitement est élevé. Le fait qu'il s'agisse d'une immunoprophylaxie et non d'une vaccination réduit l'efficacité du traitement en cas de cure incomplète.

A l'heure actuelle, il semble que le rapport bénéfice/coût du Synagis® soulève beaucoup de questions comme le montre le nombre d'études sur le sujet qui sont publiées (8, 16,17). On peut rappeler qu'en 2006 le remboursement du Synagis® a été réduit du fait d'un mauvais SMR. Certaines études comme celle de Meissner et

Kimberlain en 2013 (8) ont évalué le prix d'une cure de Synagis® à 10 665\$ soit 9550€ (16,17). Sachant que pour éviter une hospitalisation à cause du VRS (dont le coût est estimé à 8530\$ soit 7637€) il faudrait traiter 19 enfants (NNT du Synagis®) il y rapporte un coût de 19 x 9550€ soit 181 450€.

Le risque principal d'une cure incomplète, en dehors des considérations économiques, est une augmentation du nombre d'hospitalisations en lien avec le VRS comme le rapporte l'article de Krilov et al publié en 2014 (18). Par ailleurs une autre analyse des données d'EPIPAGE2 montrait que chez les enfants traités la réalisation d'une cure incomplète augmentait le risque d'hospitalisation pour bronchiolite (19).

Afin de comprendre les raisons de ce nombre important de cures incomplètes, certaines études ont cherché à identifier des causes possibles et il semblerait que la compliance parentale soit déterminante. Elle serait directement influencée par le niveau socio-économique du foyer, le niveau de compréhension parentale, la conviction des parents quant à l'efficacité du Synagis® et la qualité de la relation parents-soignants comme l'a montrée l'étude de Frogel en 2010 (20). Par ailleurs le caractère douloureux de ces injections mensuelles représente un frein aussi bien du côté des soignants que des parents.

Ces injections s'ajoutent aux nombreuses expériences douloureuses subies par cette population de nouveau-nés vulnérables. Les conséquences néfastes de l'expérience douloureuse sur le développement neurologique du prématuré ont été étudiées. Elles ont montré chez l'animal une aggravation de lésions neurologiques préexistantes associée à une augmentation de l'apoptose neuronale médiée par des phénomènes excitotoxiques sous l'effet du stress engendré par la douleur (21).

Face à ces questions, les récentes publications étudient les alternatives possibles au Palivizumab. La question d'autres thérapeutiques telles que le

Motavizumab, à priori 100 fois plus puissant, associé à une réduction relative du risque d'hospitalisations liées au VRS de 87%, est toujours d'actualité bien que l'évaluation de ce traitement n'en soit encore qu'à la phase III de l'essai clinique. Par ailleurs cet essai ne concerne pour l'instant que les enfants à terme. Face à toutes ces dépenses de santé dont les indications et les règles de réalisation sont peu respectées, certains soumettent l'idée de plutôt favoriser des actions plus simples comme l'encouragement de l'arrêt du tabagisme passif ou l'encouragement de l'allaitement maternel en vue de réduire le taux de bronchiolites. Les règles d'hygiène simples en période épidémique doivent être respectées. La prévention restera le principal mode d'action contre le VRS tant qu'il n'y aura pas de traitement curatif recommandé. La Ribavirine est le seul autorisé mais non recommandé du fait des effets secondaires : diminution de la densité osseuse, risque carcinogène et tératogénicité (22).

Il est important de rester prudent sur l'extension de l'utilisation du Synagis®. Les études sur le Synagis® se multiplient quand bien même son efficacité et son coût sont toujours discutés. Certaines d'entre elles comme celle de Yoshihara et al en 2013 (23) cherchent à étendre les indications du Synagis® aux prématurés de 33-35 SA en prévention des récurrences d'épisodes de sibilants dans la petite enfance. Toutefois, il s'agit d'études non randomisées de faibles effectifs qui demandent à être confirmées par des études de meilleur niveau de preuve.

## CONCLUSION

Par rapport aux objectifs que nous nous étions fixés au début de cette étude, notre analyse a permis de mettre en évidence que :

- 37,0% des grands prématurés entrent dans les indications du Synagis® selon l'ICT.
- les pratiques de réalisation du Synagis® en France s'appuient plutôt sur les indications de la commission de transparence.
- 85,6 % des enfants qui doivent être traités selon les indications de l'ICT sont traités
- parmi les enfants traités par le Synagis® quel que soit le cadre de prescription seulement 53,0% reçoivent une cure complète soit un peu plus de la moitié des enfants recevant du Synagis®.
- que les enfants qui reçoivent réellement du Synagis® alors qu'ils appartiennent à l'ICT et les enfants traités qui reçoivent une cure complète de Synagis sont, de manière statistiquement significative, les plus immatures et les plus graves.

Ces éléments doivent nous amener à repenser les indications du Synagis® chez le grand prématuré. Les déterminants des cures incomplètes pourraient aider à mieux cibler les familles pour lesquelles le projet d'une cure paraisse raisonnable.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Charlaluk ML, Truffert P, Fily A, Ancel PY, Pierrat V. Epipage Study Group “Neurodevelopmental of children born very preterm and free of severe disabilities: the Nord-Pas-de-Calais Epipage Cohort Study”. *Acta Paediatrica* 2010; 99(5):684-9
2. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. “Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease”. *New England Journal of Medicine* 1967; 276(7):357-68
3. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. “Abnormal Pulmonary Outcomes in Premature Infants: Prediction from Oxygen Requirement in the Neonatal Period”. *Pediatrics* 1988; 82(4):527-32
4. Jobe AH, Bancalari E. “Bronchopulmonary Dysplasia”. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001; 163(7):1723-29
5. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, and American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. “Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection”. *Pediatrics* 2014; 134(6): 415-20

6. Murray J, Saxena S, Sharland M. "Preventing Severe Respiratory Syncytial Virus Disease: Passive, Active Immunisation and New Antivirals". *Archives of Disease in Childhood* 2014; (99)5:469-73
  
7. Lundeen K, Pfeiffenberger T, Jacobson Vann J, O'Brien T, Sampson C, Wegner S. "Evaluation of a Novel Web-Based Prior Approval Application for Palivizumab Prophylaxis of Respiratory Syncytial Virus in a State Medicaid Program". *Journal of Managed Care Pharmacy* 2013; 19(2):115-24
  
8. Meissner HC, Kimberlin DW. "RSV Immunoprophylaxis: Does the Benefit Justify the Cost?". *Pediatrics* 2013; 132(5):915-8
  
9. Mejías A, Ramilo O. "Review of Palivizumab in the Prophylaxis of Respiratory Syncytial Virus (RSV) in High-Risk Infants". *Biologics: Targets & Therapy* 2008; 3(2): 433-39
  
10. Underwood MA, Danielsen B, Gilbert WM. "Cost, Causes and Rates of Rehospitalization of Preterm Infants". *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association* 2007; 27(10):614-19
  
11. Embleton ND, Harkensee C, Mckean MC. "Palivizumab for Preterm Infants. Is It Worth It?". *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2005; 90(4): 286-89

12. Resch B, Kurath S, Manzoni P. "Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants". *The Open Microbiology Journal* 2011; 5(1):135-143
13. Ancel PY, Goffinet F and the EPIPAGE2 Writing Group "Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 through 34 Weeks' Gestation in France in 2011- Results of the EPIPAGE2 Cohort Study". *JAMA Pediatrics* 2015; 169(3):230-238
14. Andabaka T, and al. "Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children". *Cochrane database systematic review* 2013.
15. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF et al. "Respiratory Syncytial virus-associated hospitalizations among children less 24 months of age". *Pediatrics* 2013; 132(2):341-8
16. Wang D, Bayliss S, Meads C. "Palivizumab for Immunoprophylaxis of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Bronchiolitis in High-Risk Infants and Young Children: A Systematic Review and Additional Economic Modelling of Subgroup Analyses". *Health Technology Assessment* 2011; 15(5):1-124
17. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. "Immunoprophylaxis against Respiratory Syncytial Virus (RSV) with Palivizumab in Children: A Systematic Review and Economic Evaluation". *Health Technology Assessment* 2008; 12(36):1-86

18. Krilov LR, Masaquel AS, Weiner LB, Smith DM, Wade SW, Mahadevia PJ. "Partial Palivizumab Prophylaxis and Increased Risk of Hospitalization due to Respiratory Syncytial Virus in a Medicaid Population: A Retrospective Cohort Analysis". *BMC Pediatrics* 2014; 14(1):261
19. Torchin H, Jarreau PH, Rozé JC, Martin-Marchand L, Rousseau J, Durox M, Ancel PY, Truffert P. "Palivizumab administration for very and moderately preterm infants from the french Epipage 2 cohort : practices in France and association with respiratory outcomes (bronchiolitis) - The Epipage 2 cohort study". (soumis)
20. Frogel MP, Stewart DL, Hoopes M, Fernandes AW, Mahadevia PJ. « A systematic review of compliance with Palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis ». *J Manag Care Pharm* 2010; 16(1):46-58
21. Carbajal R, and al. "Epidemiology and Treatment of Painful Procedures in Neonates in Intensive Care Units – EPPIPAIN Cohort Study". *JAMA Pediatrics* 2008; 300(1):60-70
22. Drysdale SB, Green CA, Sande CJ. « Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection ». *Ther Adv Infect Dis* 2016; 3(2):63-71
23. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões EAF. "Effect of Palivizumab Prophylaxis on Subsequent Recurrent Wheezing in Preterm Infants".

Pediatrics 2013; 132(5):811-18

**AUTEUR : Nom : Malexieux**

**Prénom : Stéphanie**

**Date de Soutenance : 18 Octobre 2016**

**Titre de la Thèse : Immunoprophylaxie par le Palivizumab-Synagis®, évaluation des pratiques en France à 1 an : cohorte EPIPAGE2**

**Thèse - Médecine – Lille 2016**

**Cadre de classement : Thèse de docteur en médecine**

**DES + spécialité : DES de pédiatrie**

**Mots-clés : Palivizumab, Synagis®, immunoprophylaxie, VRS, bronchiolite, EPIPAGE2**

**Contexte** : Les enfants nés très prématurément sont à haut risque d'infections par le VRS. Il existe une immunoprophylaxie par le Synagis® dont la prescription s'appuie en France sur l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ou les indications de la commission de transparence (ICT).

**Méthode** : Il s'agit d'une étude de cohorte menée en population dans les maternités et les services de néonatalogie des 25 régions françaises incluses dans EPIPAGE2. Les données ont été recueillies sur les questionnaires néonataux remplis par les médecins et les questionnaires de suivi à 1 an remplis par les parents.

**Résultats** : 3660 enfants vivants à 1 an, suivis à 1 an en métropole et répondants au questionnaire à 1 an ont été inclus. Notre étude met en évidence que la prescription de Synagis® en France s'appuie sur l'ICT, avec 85,6% des enfants entrant dans l'ICT réellement traités, et que seulement 53,0% des enfants traités reçoivent une cure complète. Sur le plan régional, la médiane des pourcentages d'enfants traités entrant dans l'ICT est de 86,4%, et la médiane des pourcentages de cures complètes chez les enfants traités est de 53,9%. Les enfants réellement traités et recevant une cure complète sont nés plus jeunes, présentent une morbidité respiratoire néonatale plus sévère et sont ceux avec le meilleur suivi.

**Conclusion** : Les pratiques de réalisation du Synagis® en France s'appuient davantage sur les indications de la commission de transparence. Seulement la moitié des enfants traités reçoivent une cure complète. Les enfants les mieux traités semblent être les plus immatures.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Patrick Truffert**

**Assesseurs : Pr Stéphane Leteurtre, Pr François Dubos, Dr Eurydice Aissi**