



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Immunoprophylaxie par le Palivizumab (Synagis®) : vers un consensus des  
pratiques ?**

**Revue systématique de la littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2021 à 16h  
au Pôle Formation

**par Marine GOUTNER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT**

**Asseseurs :**

**Madame le Docteur Marie-Eve EDUN RENARD**

**Madame le Docteur Sophie GAUTIER**

**Madame le Docteur Alexandra NUYTEN**

**Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT**

---

## **AVERTISSEMENT**

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



## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>CT</b>	Commission de Transparence
<b>CHDS</b>	Cardiopathies HémoDynamiquement Significatives
<b>DBP</b>	Dysplasie BronchoPulmonaire
<b>ECR</b>	Essai Contrôlé Randomisé
<b>EFCNI</b>	European Foundation for the Care of Newborn Infants
<b>EPIPAGE</b>	Etude EPIdémiologique des Petits Âges Gestationnels
<b>FIO2</b>	Fraction Inspirée en Oxygène
<b>ICT</b>	Indication de la Commission de Transparence
<b>MMH</b>	Maladie des membranes hyalines
<b>NICHD</b>	National Institute of Child Health and Human Development
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>RSVH</b>	Hospitalisation pour infection à VRS
<b>SA</b>	Semaines d'Aménorrhées
<b>SMR</b>	Service Médical Rendu
<b>VRS</b>	Virus Respiratoire Syncytial

# TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION</b>	<b>8</b>
<b>I. Infection à VRS et problème de santé publique</b>	<b>8</b>
A. Épidémiologie du VRS	8
B. Évolution des bronchiolites à VRS	8
C. Mesure de prévention, enjeu de santé publique	10
<b>II. Le palivizumab (Synagis®)</b>	<b>11</b>
A. Caractéristiques du produit	11
B. Rationnel des recommandations	11
C. Recommandation : absence de consensus	12
<b>III. Problématique et objectifs de travail</b>	<b>14</b>
<b>IV. Carte conceptuelle de départ</b>	<b>15</b>
<b>MÉTHODE DE TRAVAIL</b>	<b>16</b>
I. Revue de la littérature internationale : méthode de recherche et sélection	18
II. Étude descriptive en USC et réanimation au CHRU de Lille	19
<b>RÉSULTATS</b>	<b>20</b>
<b>I. Diversités des recommandations internationales</b>	<b>20</b>
A- Description des recommandations européennes par l'EFCNI	20
B- Points de divergences à l'origine de l'absence de consensus	23
1) Définition des populations à risque	23
2) Critère de gravité des infections à VRS	28
3) Évaluation du coût-efficacité	28
C- Consensus d'expert VRS 2020 : revue systématique de la littérature	31
<b>II. Évolution des directives américaines vers une politique plus restrictive</b>	<b>35</b>
A. Études contrôlées randomisées.	35
1. Etude Impact-RSV (Pediatrics 1998)	35
2. Etude Feltes, Pediatrics, 2003	38

B. Méta analyse (Cochrane 2013.)	43
C. Les Guidelines de l’American Academy of Pediatrics (AAP).	45
1. Évolution des recommandations de l’AAP	45
2. Évaluation de l’impact de la restriction des indications de l’AAP	50
<b>III- État des lieux au CHRU de Lille.</b>	<b>55</b>
A. Étude épidémiologique en réanimation pédiatrique de 2015 à 2020	55
B. Indications du Synagis® en néonatalogie à Jeanne de Flandre	59
<b>DISCUSSION</b>	<b>60</b>
<b>I. Mise au point des recommandations internationales.</b>	<b>60</b>
1) Absence de consensus européen	60
2) Identification et analyse des points de controverse	61
3) Arguments utilisés pour l’élaboration des recommandations	62
<b>II. Analyse de l’évolution des guidelines de l’AAP</b>	<b>63</b>
1) Justification de la restriction des indications	63
2) Évaluation de l’impact de cette politique restrictive	64
3) Mise à jour des recommandations de la NPA	64
<b>III. Étude épidémiologique en USC- réanimation pédiatrique</b>	<b>65</b>
1) Analyse des résultats	65
2) Limite de l’étude	66
<b>IV. Mise en pratique dans nos unités de néonatalogies.</b>	<b>67</b>
<b>V. Perspectives</b>	<b>71</b>
<b>VI. Carte conceptuelle de fin d’étude</b>	<b>72</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>73</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>75</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>80</b>

## RÉSUMÉ

**Contexte** : Le virus respiratoire syncytial (VRS) est la première cause d'infection respiratoire chez le nourrisson. Les enfants prématurés, avec ou sans dysplasie bronchopulmonaire (DBP), et ceux avec une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative (CHDS) sont considérés comme à risque de développer une infection respiratoire sévère à VRS. L'immunoprophylaxie par le Synagis® est actuellement la seule intervention autorisée en France chez ces populations à risque. Son utilisation n'est pas consensuelle et fait l'objet d'une controverse à l'échelle internationale. Ce travail vise à faire une mise au point sur le rationnel de l'utilisation du Synagis® dans le but d'ajuster nos pratiques de service.

**Méthode** : La première partie de ce travail fait un état des lieux des recommandations internationales afin d'en comprendre les fondements et d'en appréhender les divergences. La seconde partie analyse l'évolution des guidelines de l'American Academy of Pediatrics (AAP) vers une politique plus restrictive pour en comprendre les justifications et en évaluer les conséquences. La dernière étape de ce travail apporte des données épidémiologiques récentes sur la charge hospitalière liée au VRS en réanimation et unité de surveillance continue (USC) pédiatrique au CHRU de Lille.

**Résultats** : Il existe une grande hétérogénéité des recommandations internationales. L'absence de consensus européen repose sur une insuffisance d'arguments scientifiques de haut niveau de preuve et une considération différente du rapport coût efficacité. Seuls deux essais contrôlés randomisés ont évalué l'efficacité du Synagis®. L'évolution des recommandations de l'AAP ne repose que sur des avis d'experts. Les études évaluant l'impact des restrictions des indications chez les nourrissons de plus de 29 semaines d'aménorrhées (SA) sans DBP sont de faible niveau de preuves. L'étude observationnelle menée en USC et réanimation pédiatrique du CHRU de Lille apporte des données sur la charge hospitalière liée au VRS chez les enfants à risques. Au total, 38 nourrissons âgés de moins de 24 mois présentant un facteur de risque telle que la prématurité, la DBP ou une CHDS étaient admis en USC ou réanimation pédiatrique pour une bronchiolite à VRS sur la période du 01 Janvier 2015 au 01 Janvier 2020. Parmi les enfants inclus, 24% étaient nés à un terme <29SA, 21% entre 32 et 35SA et 55% avait un AG entre 35SA et 36SA+6. Au total, 23% présentaient une DBP dont 44% était considérée comme sévère.

**Conclusion** : En l'état actuel des données de la littérature, l'utilisation du Synagis® repose sur peu d'arguments scientifiques de haut niveau de preuve. Le choix de l'indication du Synagis® devrait être laissé à l'appréciation du clinicien après une évaluation individuelle d'une balance coût /efficacité.

# INTRODUCTION

## I- Infection à VRS et problème de santé publique

### A. Épidémiologie du VRS

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus appartenant à la famille des Paramyxoviridae comprenant deux sérotypes A et B. Il s'agit d'un virus ubiquitaire possédant une forte contagiosité. Son mode de transmission est principalement médié par l'intermédiaire des gouttelettes provenant des voies aériennes supérieures, générées par la toux, les éternuements ou la parole d'un sujet infecté. En France et dans les climats tempérés le VRS sévit sous forme d'épidémies annuelles, débutant généralement à la mi-octobre, avec un pic épidémique entre décembre et janvier et se termine en mars.

Le VRS est la principale cause d'infection des voies respiratoires basses du nourrisson (1) . On estime que tous les enfants auront été infectés par le VRS au moins une fois avant leur deuxième anniversaire, avec un pic d'infection survenant vers l'âge de 2 – 3 mois, période de perte d'immunité passive conférée par les anticorps maternels.(2)

### B. Évolution des bronchiolites à VRS

Dans la majorité des cas, la bronchiolite est bénigne, d'évolution favorable grâce à un traitement symptomatique par désobstruction rhinopharyngé et une alimentation fractionnée. Elle est toutefois responsable en période épidémique d'un nombre important de consultations ambulatoires chez le médecin généraliste, ou de consultations aux urgences, entraînant un nombre d'hospitalisation important, particulièrement chez les nourrissons de moins d'un an.

Une méta-analyse a estimé la survenue dans le monde en 2015 de 33,1 millions d'infections respiratoires inférieures liées au VRS, entraînant 3,2 millions d'hospitalisations et 59 600 décès intra hospitaliers d'enfants de moins de 5 ans (2). Cette incidence est deux fois plus élevée dans les pays en voie de développement que dans les pays industrialisés.

En effet, on relève 2,8 millions d'infection par le VRS donnant lieu à 383 000 hospitalisation ( soit 14%) et 3300 décès (soit 0,1%) dans les pays développés en 2015.(3)(4)

On estime que les taux d'hospitalisation pour le VRS sont environ 16 fois plus élevés que ceux pour la grippe chez les enfants de moins d'un an. (5)

Bien que l'évolution des infections à VRS soit habituellement bénigne, elle peut aussi se compliquer d'infections respiratoires particulièrement sévères nécessitant le recours à une hospitalisation et plus rarement à une admission en réanimation pour insuffisance respiratoire aiguë.

Ces formes d'infections graves aux VRS semblent toucher une population de nourrissons vulnérables, présentant un terrain à risque tel que la prématurité , la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) ou une cardiopathie congénitale (6).

Dans une publication du Journals of Pediatrics en 2000, Boyce et al. (7) ont estimé que le risque d'hospitalisation pour cause de VRS chez les prématurés (nés avant 36 semaines d'âge gestationnel) âgés de moins de 6 mois, les enfants atteints de DBP et les enfants atteints de cardiopathie étaient respectivement de 2, 3 et 13 fois plus élevé, que le risque chez les enfants nés à terme.

### **C. Mesure de prévention, enjeu de santé publique**

La charge hospitalière attribuée au VRS représente un réel fardeau pour les systèmes de santé à travers le monde, et fait de lui un enjeu de santé publique.

La prévention de l'infection par le VRS est donc devenue une priorité essentielle de l'OMS. De nombreuses études sont en cours pour l'élaboration d'une vaccination contre le VRS afin de limiter l'impact médico-économique de cette maladie. (8)

À ce jour, la seule intervention actuellement autorisée en France pour la prévention d'une infection grave par le VRS reste le palivizumab (Synagis®).

## II- LE PAVILIZUMAB (Synagis®)

### A- Caractéristiques du produit

Le palivizumab (Synagis®) est un anticorps monoclonal humanisé (IgG1) produit par la technologie de l'ADN recombinant, dirigé contre la glycoprotéine de fusion F du VRS. Il agit en inhibant et en neutralisant l'action de fusion de la protéine F, bloquant ainsi la réplication virale et conférant une immunoprophylaxie passive.

La dose standard est de 15 mg/kg, administrée par voie intramusculaire tous les 30 jours jusqu'à cinq fois pendant la saison du VRS. Il s'agit d'un traitement onéreux dont le coût d'un flacon de 100mg est estimé à 669,926 euros.

### B- Rationnel des recommandations

#### 1) Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Le palivizumab (Synagis®) est homologué depuis 1998 et a obtenu l'AMM en Europe en 1999 suite à l'étude nord-américaine *IMpact-RS* (9) . Cette étude multicentrique, randomisée (Synagis® contre placebo), conduite auprès de 1500 enfants, a démontré une réduction de 55% (10.6% vs 4.6%) du taux d'hospitalisation pour bronchiolite à VRS chez les enfants prématurés ayant un AG 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.

Le palivizumab (Synagis®) a par la suite bénéficié d'une extension de son AMM en 2004 pour les patients porteurs d'une CHDS suite à seconde étude randomisée américaine *Feltas* publiée en 2003 (10).

## 2) Service Médical Rendu (SMR)

Plusieurs pays, dont la France (via la Commission de Transparence), ont décidé de restreindre les indications par rapport à celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). La commission de transparence de 2007 a restreint les indications de l'AMM en évaluant le SMR du Synagis® comme faible.

### **C- Recommandation du Synagis® : Absence de consensus**

Il existe à ce jour une grande hétérogénéité dans les recommandations d'utilisation du Synagis® à l'échelle internationale. Son coût, non négligeable, et le peu de données scientifiques disponibles évaluant son efficacité, fait de lui un traitement actuellement très controversé. Les recommandations internationales actuelles pondèrent différemment les considérations d'efficacité et de coût/efficacité. Les indications de cette prévention tendent à être plus restrictives.

Il en est de même en France, où plusieurs directives sont encore en vigueur aujourd'hui, certaines plus permissives que d'autres. Les deux principales directives nationales sur l'administration du palivizumab aux populations à haut risque sont celles publiées par l'AMM et celles de la commission de transparence de l'HAS. La Société Française de Néonatalogie (SFN) propose en 2007 une alternative aux recommandations de l'AMM et de la CT. Elle n'a pas publié de mise à jour depuis.

L'AMM (première autorisation en 1999, indications étendues en 2003) , préconise l'utilisation du Synagis® pour tous les nourrissons nés à un AG inférieur à 35 SA et âgé de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière de VRS et les nourrissons âgés de moins de 24 mois au début de l'épidémie de VRS et présentant une DBP nécessitant un traitement au cours des 6 mois précédents ou une CHDS(11).

Les indications de la commission de transparence, révisées en 2007 et fixant les conditions de remboursement par le système public français, ont restreint les indications aux nourrissons prématurés nés à un AG inférieur à 32 SA, âgés de moins 6 mois au début de l'épidémie de VRS et oxygénodépendant à 28 jours de vie en période néonatale, ou âgés de moins de 24 mois avec une dysplasie bronchopulmonaire modérée ou sévère nécessitant un traitement au cours des 6 mois précédents. La CT maintient l'indication pour les nourrissons âgés de moins de 24 mois au début de l'épidémie de VRS et présentant une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative (12).

Aucune nouvelle directive n'a été publiée en France depuis les dernières recommandations de la commission de transparence de l'HAS en 2007.

**Tableau 1 Diversité des recommandations Françaises d'utilisation du Synagis**

	<i>AMM 2003</i>	<i>Commission de Transparence de l'HAS 2007</i>	<i>SFN 2007</i>
<b>Prématurité sans DBP</b>	<i>&lt;35SA et &lt;6mois</i>	<i>Non indiqué</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>&lt;29SA et &lt;12mois</i></li> <li><i>29-31SA+6 et &lt;6mois</i></li> </ul>
<b>DBP*</b>		<i>&lt;32SA+ O<sub>2</sub> J28+ et &lt;6mois</i>	
	<i>&lt; 24mois avec DBP traitée dans les &lt;6mois</i>		
<b>Cardiopathie</b>	<i>&lt;24mois et CHDS</i>		

\*La DBP est définie par une oxygénodépendance à J28.

La DBP traitée correspond au recours à l'oxygénothérapie, à l'utilisation de diurétiques ou de bronchodilatateurs.

### III- PROBLÉMATIQUES ET OBJECTIFS DE TRAVAIL

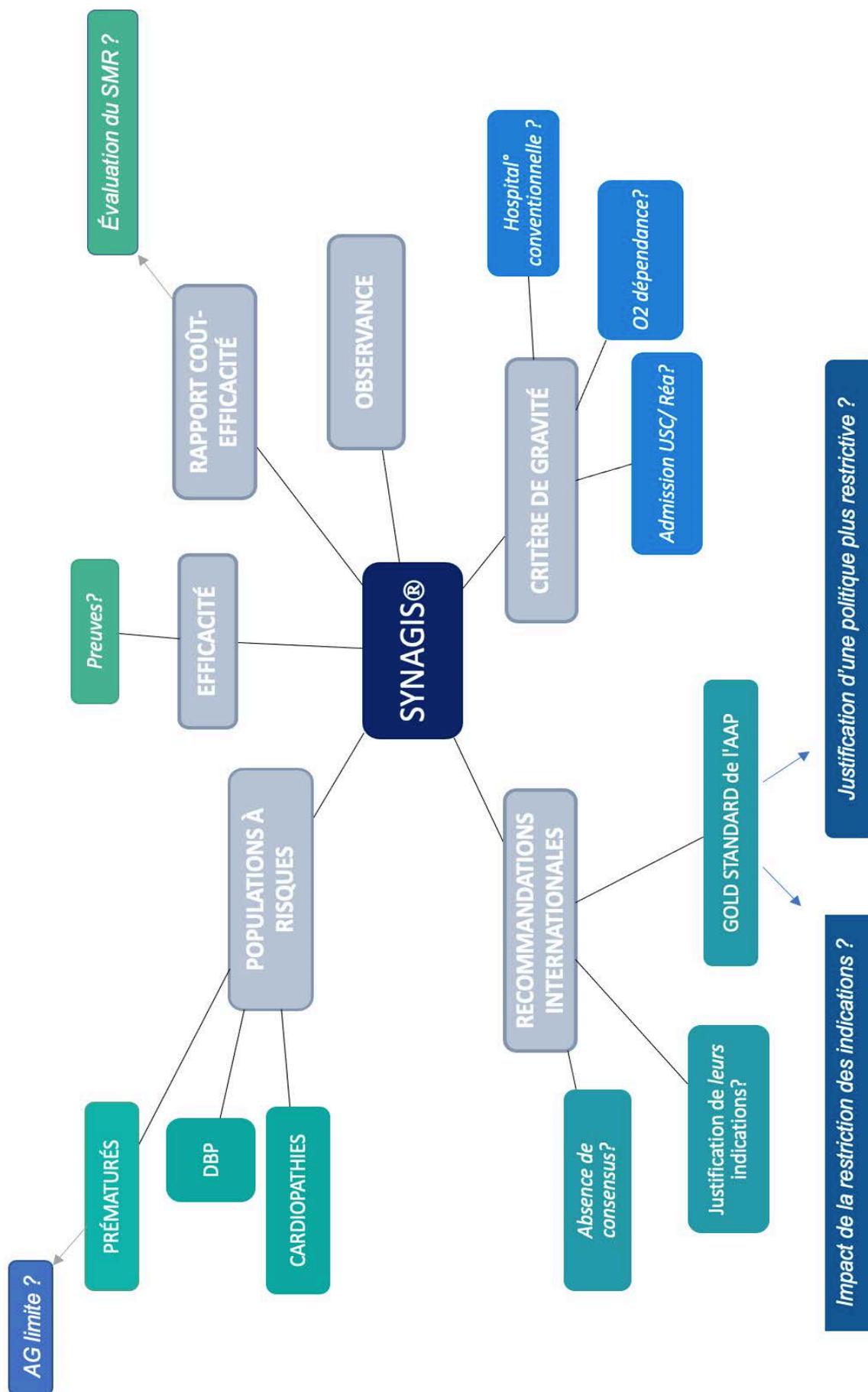
La seule intervention actuellement autorisée pour la prévention d'une infection grave par le VRS repose sur un traitement onéreux, dont le SMR est évalué comme faible, et dont l'observance thérapeutique est imparfaite.(13)(14) Ce constat a fait évoluer les politiques de santé vers des recommandations plus restrictives et de plus en plus hétérogènes à l'échelle nationale et internationale. Notre protocole de service s'appuie sur des éléments des différentes recommandations.

De ce fait, nous avons souhaité faire une mise au point de la place du Synagis® dans la prévention de l'infection grave à VRS de façon à tenter d'appuyer nos indications sur de *Evidence-Based Medicine*.

La problématique autour de la prescription de Synagis® est représentée dans la figure 1.

L'objectif final de ce travail serait de synthétiser les éléments dont nous disposons afin d'ajuster nos pratiques d'utilisation du Synagis® dans notre service et dans la région.

**FIGURE 1- Problématique posée par l'utilisation du Synagis®**



## MÉTHODES DE TRAVAIL

Dans une première partie, notre travail suivra les étapes suivantes :

1. Faire un état des lieux des recommandations internationales.
2. Appréhender les divergences entre ces recommandations et en comprendre leur fondement.

Toutes ces recommandations s'appuient sur les guidelines de l'American Academy of Pediatrics (AAP). (15) De ce fait, la seconde partie de notre travail portera sur la description des recommandations de l'AAP et leur évolution au cours du temps :

1. Recommandation historique de 1998
2. Restriction progressive des indications
3. Évaluation des conséquences de cette politique de prévention restrictive

Enfin, la dernière partie de ce travail s'attachera à apporter des données épidémiologiques récentes sur la charge hospitalière liée au VRS en réanimation et USC pédiatrique au CHU de Lille.

Ce travail a été mené dans le but de fournir des données probantes sur une problématique de service récurrente qui est de définir les indications du Synagis® dans le suivi des enfants prématurés. L'approche de ce travail s'est voulue pragmatique, telle que serait celle d'un clinicien voulant mettre à jour ses pratiques à l'aide de données récentes et pertinentes de la littérature. Pour ce faire, nous avons mené une revue de la littérature, reprenant les essais randomisés existants, les mises au point et méta analyses récentes évaluant l'efficacité du Synagis®, son utilisation à travers le monde, ainsi que son impact médico-économique. Nous n'avons pas refait toute la démarche d'une méta analyse mais nous nous sommes plutôt appuyés sur les travaux déjà effectués. Nous avons vérifié l'absence d'essai randomisé récent évaluant ce traitement.

## **I. Revue de la littérature internationale : méthode de recherche et sélection**

La première partie de ce travail a comme objectif de dresser un état des lieux des recommandations du Synagis® à l'échelle internationale et d'en comprendre la grande hétérogénéité. Pour cela, nous allons dans un premier temps décrire les recommandations européennes référencées par l'EFNCI afin d'en identifier les points communs et les différences. Dans un second temps nous chercherons à appréhender les points de divergences entre les pays. Comment sont définies les populations à risques ciblées par l'immunoprophylaxie ? Quels sont les critères pris en compte pour définir une infection sévère à VRS ? Quels sont les éléments utilisés pour évaluer l'efficacité du Synagis® ? Enfin, nous nous attarderons sur les arguments utilisés par les recommandations internationales pour justifier leur politique de prévention.

La seconde partie de ce travail s'attachera à retracer l'évolution des guidelines américaines de l'AAP qui font office de gold standard sur la scène internationale. Nous tenterons de comprendre sur quels arguments l'AAP justifie la restriction de ses indications, et quelles sont les conséquences de cette politique restrictive chez les nourrissons à risques.

Les recherches de ces deux premières parties étaient basées sur la littérature scientifique. Elles étaient menées sur le moteur de recherche électronique Pubmed utilisant la base de données Medline. Plusieurs axes de recherches étaient menés pour comprendre l'hétérogénéité des recommandations internationales d'utilisation du palivizumab. Le premier recherchait les sources des guidelines propres aux pays européens et aux États- Unis. Le deuxième recherchait les études randomisées menées sur l'évaluation de l'efficacité et de l'innocuité du palivizumab. Enfin le dernier axe de recherche était basé sur la recherche des études évaluant l'impact des restrictions des indications de l'immunoprophylaxie.

Devant le nombre important d'études observationnelles portant sur le Synagis®, seuls les essais contrôlés randomisés (ECR), les mises au point systématisées et les méta-analyses les plus probantes ont été sélectionnés. La stratégie de recherche était basée sur les termes MESH suivants: RSV, palivizumab, Synagis®, severe respiratory Syncytial Virus Infection, American Academy of Pediatrics; High-risk preterm infants; Immunoprophylaxis; Monoclonal antibody.

## **II. Étude descriptive en USC et réanimation au CHRU de Lille**

Pour finir, il nous paraissait important de prendre en compte la gravité potentielle des infections à VRS chez les nourrissons à risque dans l'élaboration des recommandations lilloises d'utilisation du Synagis®. Pour cela, nous avons mené une étude observationnelle, monocentrique, rétrospective, dans l'unité des soins continus (USC) et de réanimation pédiatrique du CHRU de Lille sur les 5 dernières années.

L'étude incluait tous les nourrissons âgés de moins de 24 mois avec un antécédent de prématurité < 37 SA ou de cardiopathie, admis en réanimation pédiatrique ou en USC pour infection à VRS sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2015 au 1<sup>er</sup> janvier 2020. Au total, 38 enfants étaient inclus.

L'objectif principal était de mieux identifier le profil d'enfants évoluant vers une insuffisance respiratoire et de mieux caractériser leur évolution au sein de ces unités.

L'information des familles était faite via la charte d'établissement signée stipulant que les données concernant le séjour pouvaient être utilisées à des fins de recherche et que les parents pouvaient s'y opposer. Cette recherche a été déclarée auprès de la « Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés » (CNIL) numéros DEC21-106, via le site intranet du CHU de Lille.

Le recueil des données des patients a été effectué à partir du dossier médical des patients. Les données anamnestiques comprenaient des données démographiques telles que la date de naissance, l'âge gestationnel, le genre, et des données générales telles que la recherche d'antécédents de prématurité, dysplasie bronchopulmonaire ou autres comorbidités. L'immunoprophylaxie par le palivizumab était également recherchée. Les paramètres cliniques suivants étaient recueillis, recours à une assistance ventilatoire invasive ou non invasive, durée d'hospitalisation, évolution de l'affection et mortalité.

# RÉSULTATS

## I- Diversités des recommandations internationales

Les recommandations européennes ont été référencées par l'European Foundation for the Care of Newborn Infants (EFCNI) sous la forme de tableaux présentés en annexes(16) (annexe 1). Les recommandations de 35 pays européens étaient classées selon les 3 groupes de populations à risques identifiées : prématurité sans dysplasie bronchopulmonaire, prématurité avec dysplasie bronchopulmonaire et cardiopathie hémodynamiquement significative. Jusqu'à présent, il n'existe aucune directive européenne commune sur l'utilisation du palivizumab.

### A) Description des recommandations européennes par l'EFCNI

#### 1- Points communs et différences des recommandations européennes

##### *a- Points communs*

On retrouve dans chaque recommandation européenne la distinction de 3 populations d'enfants considérés à haut risque d'infection grave aux VRS : les prématurés par ailleurs en bonne santé, les prématurés avec DBP et les nourrissons atteints de CHDS. La distinction des enfants prématurés sans DBP selon l'AG et l'âge chronologique au début de la saison épidémique est retrouvée de manière constante dans toutes les recommandations sans qu'une limite d'âge ne soit consensuelle. L'utilisation de facteurs de risques pour les nourrissons dont l'AG est supérieure à 28SA est retrouvée dans les recommandations allemande, autrichienne, italienne, espagnole, portugaise mais aussi au Monténégro et en Slovénie. Les seuls pays à avoir exclu de leurs indications les prématurés sans dysplasie bronchopulmonaire sont : la Norvège, le Danemark, le Royaume Uni, la Suisse et la France

(selon la CT). Les recommandations nationales françaises référencées par l'EFCNi sont celles publiées par la Société Française de Néonatalogie en 2007, plus permissives que celles recommandées par la Commission de Transparence de l'HAS.

#### *b- Différences*

La principale discordance entre ces recommandations concerne l'âge gestationnel à partir duquel l'enfant est considéré comme à risque d'infection grave à VRS. Certaines sont plus permissives que d'autres. La cohorte d'enfants qui divise le plus l'opinion est celle des prématurés nés entre 29 et 35SA par ailleurs en bonne santé. En effet, si certains pays tels que la Norvège, le Danemark, le Royaume Uni et la Suisse suivent la politique plus restrictive recommandée par l'AAP, en excluant de leurs indications les prématurés nés entre 29SA et 35SA, d'autres restent plus permissifs concernant cette population par l'utilisation de facteurs de risques. La société savante allemande recommande l'utilisation de facteurs de risques liés à l'environnement socio-familial de l'enfant tels que la scolarisation de la fratrie, le mode de garde en collectivité ou le tabagisme passif pour évaluer le risque individuel.

L'indication à une deuxième saison d'immunoprophylaxie chez les nourrissons avec DBP ou nés avec une CHD ne fait pas l'unanimité. Le Royaume Uni et la Suisse ne recommandent pas la prescription du Synagis® après 12 mois, même chez les nourrissons avec une DBP sévère traitée. Tous les pays retenant l'indication d'un deuxième hiver de Synagis® chez les enfants prématurés avec DBP prennent en considération le recours à un traitement médical dans les 6 derniers mois. (Oxygénothérapie, diurétiques, bronchodilatateur...)

Concernant les nourrissons suivis pour une CHDS, 11 pays européens sur les 35 cités ne recommandent pas l'indication du Synagis® après 1an.

## 2- Justification de la politique internationale

L'EFCNI renseigne les références des guidelines pour chaque recommandation mentionnée. Afin de comprendre comment nos confrères européens justifient leurs pratiques d'utilisation du Synagis®, nous avons tenté d'identifier leurs protocoles nationaux et les études sur lesquelles ils se basent pour argumenter leurs recommandations.

Cette recherche a été rendue difficile par des guidelines dont la méthodologie n'était pas décrite. Il s'agissait pour la plupart de guidelines nationales d'un format accessible sur le site de la société savante de néonatalogie du pays concerné, mais non publiées dans une revue scientifique. Les arguments utilisés pour justifier leur politique nationale n'étaient pas clairement définis. Les études contrôlées randomisées (ECR) *Impact 1998* et *Feltes 2003* sont les deux études socles sur lesquelles les recommandations européennes s'appuient pour justifier leur politique de prévention. Des études de cohortes évaluant l'impact médico économique des infections à VRS sont régulièrement citées dans les publications afin d'appuyer l'importance de l'immunoprophylaxie comme outil de prévention de santé publique. L'empreinte du modèle de l'AAP transparaît dans l'élaboration des guidelines européennes. Le tableau de l'EFCNI résume bien la grande hétérogénéité des pratiques au sein de l'Europe. (Annexe 1)

## **B) Points de divergences à l'origine de l'absence de consensus**

### **1) Définition des populations à risque**

La politique de prévention contre le VRS repose sur l'identification des nourrissons risquant de développer une forme grave d'infection respiratoire. Cette définition ne semble pas aussi consensuelle qu'il n'y paraît. En effet, si chacun s'accorde à dire que les nourrissons nés prématurément risquent davantage de développer une forme compliquée d'infection à VRS, la définition précise de l'âge gestationnel exposant aux plus grands risques reste encore débattue.

#### *a) Prématurité, définition et épidémiologie*

La prématurité est définie par l'OMS comme une naissance survenant entre 22 semaines d'aménorrhées (SA) et 37SA (16). On distingue l'extrême prématurité, à moins de 28SA, la grande prématurité entre 28 et 32 SA et la prématurité modérée entre 32 et 37SA. La prématurité concerne dans le monde environ 15 millions d'enfants par an —soit 11% des naissances vivantes. En France, 60 000 enfants par an naissent avant 37 SA, dont 12 000 avant 32 SA. L'Enquête Nationale Périnatale (ENP)(17) de 2016 a révélé qu'en France métropolitaine 7.5% des nouveaux nés vivants naissent prématurément (<37 SA). Parmi cette population, 85% relèvent de la prématurité modérée (32-37 SA), 10% de la grande prématurité (28—31SA) et seuls 5% d'entre eux sont d'extrêmes prématurés. (<28 SA)

L'interruption du développement pulmonaire et l'immaturation du système immunitaire induits par la prématurité, exposent ces nourrissons à un plus grand risque de développer une forme sévère d'infection respiratoire à VRS (18).

Si la définition de la prématurité est universelle, l'âge gestationnel à partir duquel le nourrisson est le plus à risque de développer une forme grave de bronchiolite à VRS reste

très controversé. On comprend aisément en étudiant les données démographiques publiées par l'ENP que le nombre de nourrissons concernés par l'immunoprophylaxie varie du simple au double entre la catégorie des 28 et 31 SA et ceux nés avant 28 SA.

### *b) Dysplasie bronchopulmonaire*

La définition de la DBP a évolué au fil du temps, à la lumière des avancées scientifiques et des progrès thérapeutiques. Une nouvelle définition a été proposée par le national Institute of Child Health and Human Development (NICHD) dans les années 2000, distinguant 3 sous-groupes de DBP, légère, modérée ou sévère (Tableau 1).

**Tableau 2 Classification de la dysplasie bronchopulmonaire selon le NICHD**

Âge gestationnel (AG)	<32SA	>32SA
<b>Oxygénodépendant pendant 28 jours ET</b>		
<b>Légère</b>	Air ambiant à 36 SA	Air Ambiant à J56
<b>Modérée</b>	FIO2 <30% à 36SA	FIO2 <30% à J56
<b>Sévère</b>	FIO2 >30% ou support ventilatoire à 36SA	FIO2 >30% ou support ventilatoire à J56

La DBP est une complication respiratoire fréquente de la grande prématurité (19).

Dans la cohorte française EPIPAGE 2 de 2011, son incidence est de 27% chez les 23-26 SA, et de 4% chez les 27-31 SA (20).

Les nourrissons traités pour une DBP pendant la saison épidémique sont considérés à l'unanimité comme une population à risque de développer une forme grave de VRS et donc éligible à l'immunoprophylaxie.

### c) Cardiopathies congénitales

La filiale de cardiologie pédiatrique de la Société française de cardiologie propose des recommandations pour définir les pathologies cardiovasculaires les plus à risques de développer une forme grave d'infection à VRS (21). La population d'enfants considérés comme éligibles à la prophylaxie par le palivizumab est définie par :

Les nourrissons âgés de moins d'un an présentant :

- Une **myocardiopathie** responsable d'insuffisance cardiaque : cardiopathie dilatée ou hypertrophique, d'origine ischémique, métabolique, génétique, infectieuse....
- Une **HTAP majeure** primitive ou secondaire.
- Un **risque d'être hospitalisé** pendant la saison épidémique pour intervention chirurgicale ou pour cathétérisme cardiaque.
- Une **cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative** non opérée, traitée de façon palliative ou partiellement réparée :

**Tableau 3- Classification des CHDS selon la Société Française de Cardiologie (21)**

	Conséquences hémodynamiques	Exemples de cardiopathie
<b>Shunt gauche droite exclusif</b>	Hyperdébit pulmonaire, insuffisance cardiaque et /ou HTAP	- CIV large - CAV - VU - Cardiopathies complexes
<b>Shunt droit gauche</b>	Débit pulmonaire diminué avec cyanose franche (Saturation < 80%)	Cardiopathie cyanogène - Tétralogie de Fallot - APSO - APSI - Ebstein, - VU
<b>Shunts Mixtes</b>	Cyanose, HTAP, insuffisance cardiaque	- TGV - TAC - VU - Cardiopathies complexes
<b>Valvulopathie</b>	dysfonction ventriculaire, fuite valvulaire avec dilatation ventriculaire et insuffisance cardiaque ;	Rétrécissement aortique ou pulmonaire serré

HTAP : hypertension pulmonaire. / CIV : communication interventriculaire

CAV : canal atrio ventriculaire. / VU : ventricule unique

APSO : atrésie pulmonaire à septum ouvert. / APSI : atrésie pulmonaire à septum intact

TGV : transposition des gros vaisseaux. / TAC : tronc artériel commun

Certains nourrissons âgés de plus d'un an présentant une cardiopathie complexe mal tolérée peuvent bénéficier d'une seconde saison d'immunoprophylaxie.

Les nourrissons atteints d'une cardiopathie mineure ou d'une cardiopathie bien tolérée ne nécessitant pas de traitement médical ou chirurgical au cours des deux premières années ( communication inter auriculaire, persistance du canal artériel, communication interventriculaire à shunt modéré ou à faible shunt, anomalie valvulaire mineure ou modérée, coarctation aortique non compliquée..), ou encore les enfants atteints de malformation cardiaque traitée par chirurgie ou par cathétérisme interventionnel avec un résultat satisfaisant ne sont pas concernés par l'immunoprophylaxie du Synagis®.

La société française de cardiologie précise, que compte tenu des contraintes liées aux modalités du traitement et du coût du produit, la prescription de palivizumab ne doit, en aucun cas, être considérée comme systématique chez les enfants atteints de cardiopathie « hémodynamiquement significative » (21).

En effet, cette définition recouvre des situations dont la gravité est très variable. Il revient au cardiologue pédiatre de préciser ce risque grâce à des éléments cliniques et paracliniques objectifs évaluant les conséquences hémodynamiques et respiratoires de la cardiopathie. Les anomalies associées et les facteurs liés à l'environnement social, familial et culturel doivent aussi être pris en compte.

#### *d) Facteurs de risques*

L'identification des populations à risque n'est pas consensuelle à l'échelle nationale et internationale et constitue un premier élément de clivage à l'origine de l'hétérogénéité des recommandations. La population qui semble le plus diviser l'opinion est celle des prématurés. Plusieurs auteurs suggèrent d'ailleurs que l'ajustement de facteurs de risque environnementaux à l'antécédent de prématurité permettrait de mieux apprécier le risque individuel de développer une forme compliquée d'infection à VRS (22)(3)(23).

Les guidelines publiées en 2018 par German Society of Pediatrics Infectious Diseases (DGPI) ont proposé la prise en compte des facteurs de risques suivants dans l'évaluation individuelle de l'indication à une immunoprophylaxie: l'âge inférieur à 6 mois pendant la saison du VRS, les naissances multiples (jumeaux, triplés, etc.), le sexe masculin, les frères et sœurs en bas âge à la maternelle et à l'école, la garde en collectivité, le tabagisme passif, la malnutrition, l'absence d'allaitement maternel et les antécédents familiaux de terrain atopique ou d'asthme (24).

Il est intéressant de noter que les deux populations pour lesquelles l'indication du Synagis® semble consensuelle sont celles dont l'efficacité a été spécifiquement prouvée dans des analyses en sous-groupe d'étude randomisée : les nourrissons avec DBP et ceux avec une CHDS (9)(10). Il n'y a cependant aucune donnée disponible à partir d'une randomisation stratifiée sur l'AG permettant une analyse d'indications par sous-groupes.

## 2) Critère de gravité des infections à VRS

Le Synagis® est indiqué pour la prévention des infections graves liées au VRS.

Or, la bronchiolite à VRS est certes une infection fréquente, mais dont l'évolution habituelle est bénigne. L'appréciation de la gravité d'une bronchiolite repose sur des critères cliniques et paracliniques précis tels que l'évaluation de l'état général de l'enfant, la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque, la présence de signes de détresse respiratoire, la saturation et l'oxygénodépendance. (Annexe 2)

En France, la prise en charge des bronchiolites aiguës a fait l'objet d'une mise à jour des recommandations par l'HAS en 2019 (25). Elle ne recommande plus l'hospitalisation systématique uniquement sur le terrain de vulnérabilité. L'HAS attire l'attention des soignants sur le risque d'évolution défavorable chez les enfants présentant des facteurs de vulnérabilités tels que l'antécédent de prématurité, de DBP ou de CHDS et propose une hospitalisation au cas par cas.

Le recours à l'hospitalisation chez cette population d'enfant à haut risque est souvent motivé par une volonté de surveillance médicalisée à titre systématique compte tenu du risque d'évolution défavorable, sans pour autant qu'il existe des critères objectifs de gravité. L'incidence d'hospitalisation pour infection respiratoire à VRS ne semble donc pas un marqueur de sévérité appropriée chez ces nourrissons à risque. L'admission en USC ou réanimation pédiatrique doit quant à elle être justifiée par un critère de défaillance d'organe, qui dans le cas d'une infection à VRS, s'avère être une insuffisance respiratoire.

### 3) Évaluation du coût-efficacité

Les directives internationales évaluent différemment les considérations de coût-efficacité ce qui en rend les indications différentes (26).

En France, l'intérêt clinique d'un médicament est évalué par le Service Médical Rendu (SMR) défini par la Haute Autorité de Santé (HAS).

Il permet entre autres de renseigner les autorités en charge de son remboursement. Il permet également de répondre à la question : le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ? Le SMR est évalué par la Commission de la Transparence (CT) de l'HAS, sur la base de données scientifiques. Il participe à la fixation du taux de prise en charge du médicament et prend en compte plusieurs aspects : d'une part la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ; d'autre part des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée : son efficacité et ses effets indésirables ; son caractère préventif, curatif, ou symptomatique ; sa place dans la stratégie thérapeutique (notamment au regard des autres thérapies disponibles) et l'existence d'alternatives thérapeutiques ; et enfin son intérêt pour la santé publique.

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- SMR majeur ou important ;
- SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement ;
- SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité.

Le SMR d'un médicament est mesuré à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son évaluation se modifier, par exemple, lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites, ou encore lorsque des alternatives plus efficaces apparaissent.

### *a) Évaluation du SMR du Palivizumab par le CT*

La CT a souhaité mettre à jour son évaluation du SMR du Synagis®(12). Pour cela, une étude de cohorte longitudinale a été menée pendant la saison épidémique 2005- 2006, dans 64 centres hospitaliers de néonatalogie afin de préciser les modalités d'utilisation du Synagis®, sa tolérance et la charge hospitalière liée à une infection par le VRS.

Cette étude apportait des données épidémiologiques récentes sur l'utilisation du Synagis® et la morbidité hospitalière liée au VRS. Le Synagis® était largement utilisé hors des conditions de prise en charge. Cette étude ne permettait pas de confirmer la réduction du taux d'hospitalisation avec un niveau de preuve suffisant. Les données scientifiques disponibles ne permettaient pas de quantifier l'effet du Synagis® sur des critères cliniques à distance de sa mise à disposition. La CT publiait en 2007 une mise à jour de l'évaluation du SMR et proposait des recommandations plus restrictives par rapport à celles de l'AMM. « Dans les conditions habituelles de prise en charge, l'infection respiratoire basse due au VRS ne présente pas de caractère habituel de gravité. Dans une population à risque, ces infections peuvent être responsables de détresses respiratoires pouvant nécessiter une hospitalisation, une oxygénothérapie, une ventilation mécanique dans les formes les plus sévères avec un risque de séquelles et de mortalité. Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif. L'efficacité du Synagis® a été démontrée versus placebo sur le taux d'hospitalisation (une étude chez l'enfant prématuré et une étude chez l'enfant avec une cardiopathie congénitale). Elle ne l'a pas été en termes de diminution des complications (hormis sur le taux d'admission en soins intensifs et le nombre de jours avec oxygénothérapie) et de la mortalité dues à l'infection respiratoire basse liée au VRS. Chez les enfants nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires ainsi que chez les enfants âgés de moins de deux ans atteints d'une

cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative, ce rapport efficacité/effets indésirables est faible. Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse à cette spécialité. Le service médical rendu de cette spécialité doit donc être considéré comme faible. »

### **C) Mise au point par un consensus d'expert en 2020 : Revue systématique de la littérature sur les pratiques d'utilisation du Palivizumab dans les pays développés (3)**

Des experts du VRS d'Europe, du Canada et d'Israël ont entrepris un examen systématique des données probantes de 2013 à 2018 et ont élaboré des recommandations concernant la prophylaxie par le palivizumab dans les pays industrialisés.

#### **▪ Caractéristiques de l'étude :**

Il s'agit d'une revue de la littérature dans laquelle près de 400 publications ont été examinées.

#### **▪ Objectifs du consensus :**

Cette étude s'était fixé plusieurs objectifs suivants les axes ci-dessous.

Tout d'abord, il s'agissait de faire une mise au point épidémiologique sur l'évolution de la morbi mortalité liée au VRS au cours des cinq dernières années. Ensuite, une analyse des dernières guidelines a été effectuée à la lumière des dernières données portant sur les preuves de l'efficacité de l'utilisation de palivizumab chez les populations à risque.

Enfin, ce consensus d'expert avait comme objectif final de saisir la cause de l'hétérogénéité des recommandations internationales et leurs perceptions de la rentabilité de l'immunoprophylaxie.

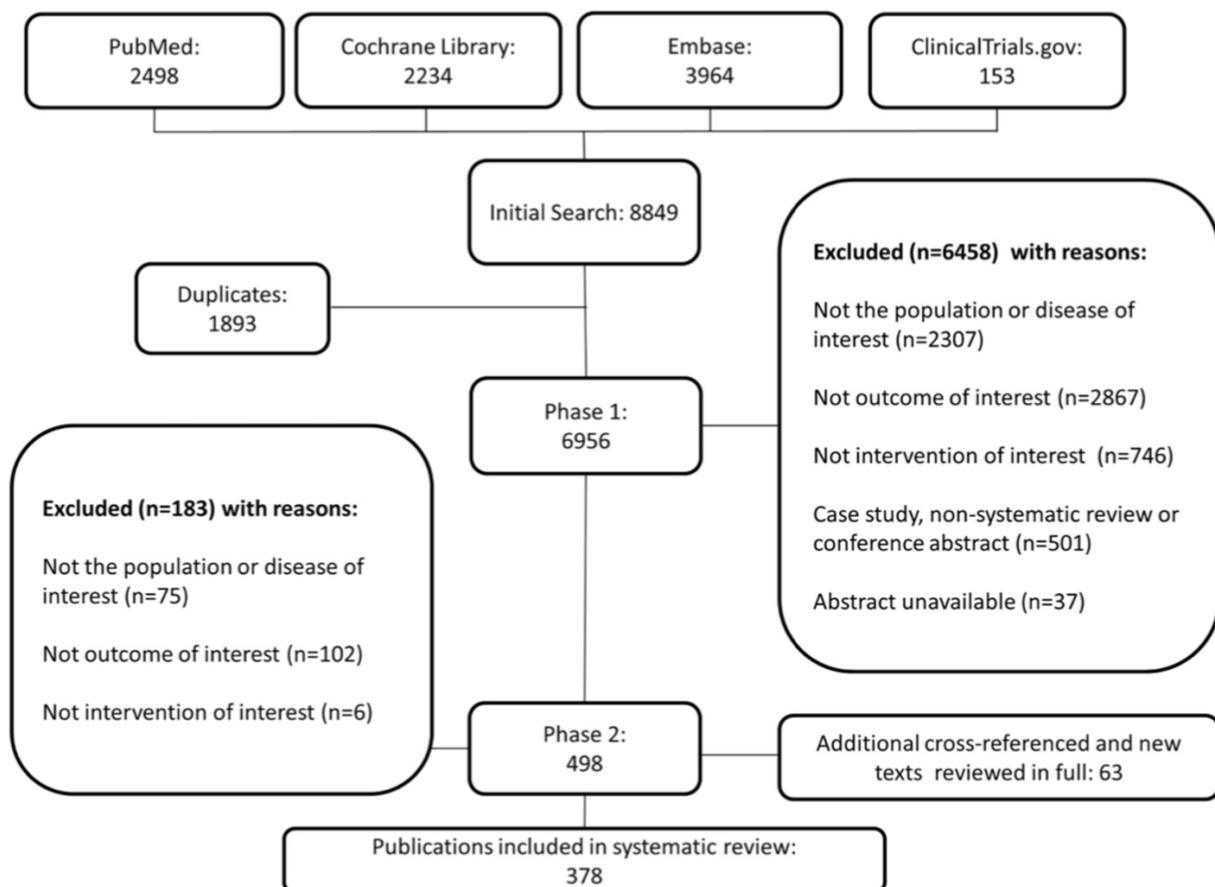
▪ **Méthode d'analyse :**

La solidité des preuves pour chaque recommandation a été évaluée selon le Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence et le Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE II)

Au total, 378 publications ont été examinées, dont 315 issues de la revue systématique de la littérature, complétées par 63 références provenant d'autres sources (Fig. 2)

**Figure 2** – Diagramme de flux- Données probantes sur le VRS et le Palivizumab. ( tiré de la revue de la littérature du consensus d'expert, M.S Luna et al, Paediatric Respiratory Reviews 2020)

M.S. Luna et al. / Paediatric Respiratory Reviews 33 (2020) 35–44



- **Résultats**

Suite à une analyse systématique de la littérature, ce consensus d'expert conclut que :

- Les nourrissons de 29-35 SA sont exposés à un risque accru de RSVH par rapport aux nourrissons à terme,
- Le palivizumab est efficace pour prévenir la RSVH chez les prématurés <35 SA (62-75% de réduction de la RSVH) ,
- La restriction de la prophylaxie augmente le taux de RSVH dans la population des prématurés.
- Le risque de RSVH diminue avec l'augmentation de l'âge gestationnel et l'âge chronologique.

Aucune étude multicentrique randomisée autre que celle de l'Impact 1998 et Feltes 2003 n'a été recensée par cette revue de la littérature. Les conclusions des auteurs sont issues d'études observationnelles de cohorte au mieux multicentriques. Certaines ne comprennent pas d'analyses multivariées.

L'hétérogénéité des pratiques internationales repose essentiellement sur une perception différente de l'évaluation coût efficacité.

Le consensus d'expert propose d'utiliser des facteurs de risques afin d'apporter une approche plus ciblée de la prophylaxie aux nourrissons les plus à risques.

Un outil d'évaluation du risque élaboré et validé par sept études de ce type a récemment été publié, basé sur trois facteurs de risque :

- 1- La naissance trois mois avant et deux mois après la date de début de la saison VRS
- 2- La présence de fumeurs dans le ménage et/ou le tabagisme pendant la grossesse
- 3- La présence d'une fratrie (à l'exclusion des jumeaux) et/ou les garderies (prévues)

- **Proposition de recommandation :**

À la lumière de sa revue de la littérature, les experts de ce consensus proposent

l'utilisation du Synagis® pour les nourrissons suivants :

- AG < 29SA et à âgé de moins de 9 mois,
- AG < 31SA et âgé de moins de 6 mois,
- AG entre 32 et 35 SA à haut risques
- Les nourrissons âgés de moins de 24 mois suivi pour une CHDS ou DBP

## II- Évolution des directives américaines vers une politique plus restrictive

### A- Études randomisées.

#### 1) *Étude Impact-RSV (Pediatrics 1998) (9)*

##### ➤ Caractéristiques générales de l'étude :

L'étude IMpact-RSV est le premier essai clinique à avoir évalué l'innocuité et l'efficacité du palivizumab. Il s'agit d'un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, mené dans 139 centres aux États-Unis (n = 119), au Canada (n = 9) et au Royaume-Uni (n = 11). Pendant la période épidémique de l'année 1996 à 1997, 1500 nourrissons ont été randomisés pour recevoir 5 injections de palivizumab (15 mg/kg) ou un volume équivalent de placebo par injection intra musculaire tous les 30 jours.

##### ➤ Critères d'inclusion

Les enfants éligibles à l'étude étaient ceux nés à  $\leq 35$  SA et âgés de  $\leq 6$  mois au début de l'épidémie ainsi que ceux présentant une dysplasie bronchopulmonaire et âgé de  $\leq 24$  mois avec nécessité d'un traitement médical continu tel qu'un support en oxygène, une corticothérapie ou des diurétiques au cours des 6 derniers mois précédant le début de l'épidémie.

##### ➤ Critères de jugement

Le critère de jugement principal était une hospitalisation avec infection à VRS prouvée (RSVH).

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants : durée d'hospitalisation, le nombre d'entrées aux soins intensifs, le nombre de jours avec une infection respiratoire sévère, avec oxygénodépendance, avec support ventilatoire.

### ➤ Résultats de l'étude

- Caractéristiques de la population étudiée

Les populations dans le groupe placebo et palivizumab étaient comparables. Cinq cents nourrissons étaient randomisés dans le groupe placebo contre 1002 dans le groupe Palivizumab. Dans les deux groupes, 40% de la population était d'origine étrangère.

L'âge gestationnel des nourrissons inclus dans l'étude était essentiellement des enfants nés avant 32SA (84%).

- Analyses comparatives

*a. Analyse du critère de jugement principal*

**Tableau 3 – Analyse comparative de l'incidence d'hospitalisation pour VRS**  
(Issue de l'étude *The Impact-RSV Study Group, Pediatrics 1998*)

	Placebo	Palivizumab	% Reduction (95% CI)	P Value
Primary analysis (incidence of RSV hospitalizations)*	53/500 (10.6%)	48/1002 (4.8%)	55% (38, 72)	<.001
Alternative analysis (Kaplan-Meier†)	53/500 (10.6%)	48/1002 (4.8%)	55% (38, 72)	<.001
Sensitivity analyses				
Dropout before 150 days and no endpoint‡	53/500 (10.6%)	49/1002 (4.9%)	55% (38, 72)	<.001
Respiratory hospitalization but no RSV test done§	56/500 (11.2%)	54/1002 (5.4%)	52% (35, 69)	<.001
Primary inclusion populations				
Premature (no BPD)	19/234 (8.1%)	9/506 (1.8%)	78% (66, 90)	<.001
BPD	34/266 (12.8%)	39/496 (7.9%)	39% (20, 58)	.038

Abbreviations: RSV, respiratory syncytial virus; CI, confidence interval; BPD, bronchopulmonary dysplasia.

\* Fisher's exact test.

† Kaplan-Meier estimate of the proportion at 150 days. Deaths before RSV hospitalization, withdrawals, and lost events were treated as censored.

‡ The number of children who stopped follow-up before day 150 and had no endpoint through the last follow-up visit and would have been hospitalized if the proportion hospitalized was equal to that of the other treatment group added to observed incidence of RSV hospitalization. For placebo  $5 \text{ children} \times 0.048 \text{ (RSV hospitalization rate in palivizumab group)} = 0.24 \text{ (0 added events)}$ ; for palivizumab  $11 \text{ children} \times 0.106 \text{ (RSV hospitalization in placebo)} = 1.17 \text{ (1 added event)}$ .

§ Number of children with respiratory hospitalizations and evidence of infection (coryza, fever) who had no alternative etiology added to observed incidence of RSV hospitalization. Three no antigen respiratory hospitalizations (0.6%) in the placebo group and 6 (0.6%) in the palivizumab group.

La prophylaxie par palivizumab a entraîné une réduction de 55 % des hospitalisations dues au VRS (10,6 % placebo vs 4,8 % palivizumab) ( $p < 0.01$ ). Cette réduction absolue représente un nombre de sujets nécessaires à traiter (NNT) de 17 enfants pour éviter une hospitalisation. Les enfants prématurés mais **non atteints de DBP** ont connu une réduction de 78 % des hospitalisations dues au VRS (8,1 % contre 1,8 %) ( $p < 0.01$ ). L'immunoprophylaxie mensuelle par palivizumab était associée à une diminution relative de 39 % des hospitalisations chez les nourrissons **atteints de DBP**. (12,8 % contre 7,9 % (NNT = 20)) ( $p < 0.038$ ). La réduction d'hospitalisations des enfants en réanimation était de 3,0% versus 1,3% soit une réduction relative de 56%, une différence absolue de 1,7% et un NNT de 59. Une réduction relative significative des hospitalisations liées au VRS a été observée chez les nourrissons du groupe  $< 32$  SA (47 %,  $P = 0.003$ ) et de 32 à 35 SA (80 %,  $P = 0.002$ ). Après ajustement en fonction du sexe, de l'âge d'entrée, du poids d'entrée et de la DBP, l'effet du traitement par palivizumab est resté statistiquement significatif ( $P < 0,001$ ). Lorsqu'il a été inclus dans l'analyse de régression logistique, l'âge gestationnel n'était pas un facteur prédictif significatif de l'hospitalisation due au VRS. L'âge gestationnel ayant été codé en semaines ( $P < .001$ ).

#### *b. Analyse des critères de jugements secondaires*

Les enfants randomisés avec le palivizumab ont eu significativement moins de jours (pour 100 enfants) d'hospitalisation pour VRS (62,6 jours sous placebo contre 36,4 jours sous palivizumab,  $P < .001$ ), une durée réduite d'oxygénodépendance (50,6 jours contre 30,3 jours,  $P < .001$ ) et moins de jours avec une forme sévère d'affection à VRS évalué par un score LRI (Lower Respiratory Tract Illness/Infection)  $\geq 3$  (47,4 jours contre 29,6 jours,  $P < .001$ ). Dans l'ensemble, l'incidence des admissions en unité de soins intensifs (USI) et de la ventilation mécanique pour le VRS était faible. Quelques enfants présentant une maladie

sous-jacente complexe et, par conséquent, une hospitalisation prolongée, ont fortement influencé la distribution des jours de ces paramètres. Trois pour cent des patients dans le groupe placebo et 1,3 % des bénéficiaires du palivizumab ont été admis en USI pour le VRS (P =.026) ; le nombre total de jours d'hospitalisation en USI était de 12,7 et 13,3, respectivement (P =.023). Les groupes placebo et traité n'ont pas présenté de différences significatives en ce qui concerne l'incidence de la ventilation mécanique (0,2 % contre 0,7 %, P =0,280) ou le nombre total de jours de ventilation mécanique (1,7 jour contre 8,4 jours, P=0,210).

Le palivizumab était sûr et bien toléré. Aucune différence significative n'a été observée dans les événements indésirables signalés entre les deux groupes.

Quatre-vingt-dix-neuf pour cent des enfants des deux groupes ont terminé le protocole et 93 % ont reçu les cinq injections prévues.

## **2) Étude de l'efficacité du Palivizumab chez les nourrissons atteints de cardiopathies.** (tirée de l'étude *Feltes and al, Pediatrics, 2003*) (10)

### ➤ **Caractéristiques générales de l'étude :**

Il s'agit d'un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo. L'étude a été menée pendant 4 saisons consécutives de VRS, de 1998 à 2002, dans 76 centres aux États-Unis (n = 47), au Canada (n = 6), en Suède (n = 3), en Allemagne (n = 4), en Pologne (n = 6), en France (n = 4) et au Royaume-Uni (n = 6). 1287 nourrissons atteints de CHD étaient randomisés pour recevoir 5 injections intramusculaires mensuelles de 15 mg/kg de palivizumab ou d'un placebo.

➤ **Critères d'inclusion**

Les enfants étaient éligibles s'ils étaient âgés de  $\leq 24$  mois au moment de l'assignation aléatoire, s'ils présentaient une cardiopathie hémodynamique significative documentée, , non opérée ou partiellement corrigée.

➤ **Critères de jugement**

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité du palivizumab par rapport au placebo pour réduire l'incidence des hospitalisations dues au VRS chez les enfants atteints de CHDS. Les objectifs secondaires étaient de déterminer l'effet de la prophylaxie mensuelle par palivizumab sur la durée d'hospitalisation due au VRS, le nombre de jours avec nécessité d'une oxygénothérapie, l'incidence et le nombre total de jours de soins intensifs associés au VRS, et l'incidence et le nombre total de jours de ventilation mécanique associée au VRS.

➤ **Méthodes de randomisation**

La randomisation était centralisée, informatisée et de blocs de taille inconnue. Par ailleurs elle était équilibrée et stratifiée selon la caractéristique cyanogène ou non cyanogène de la cardiopathie.

➤ **Résultat de l'étude**

1) **Caractéristiques de la population**

Les deux populations étaient comparables. Les facteurs de risques d'hospitalisation pour un premier épisode d'infection respiratoire tels que la garde en collectivité, une fratrie au domicile en âge scolaire, le tabagisme passif ou la présence d'antécédents familiaux d'asthme étaient équilibrés entre les 2 groupes. On retrouvait 50% d'enfants porteurs d'une cardiopathie cyanogène dans les 2 groupes.

## 2) Analyses comparatives

### a. Critère de jugement principal

**Tableau 5 – Analyse comparative de l'incidence d'hospitalisation pour VRS (tiré de l'étude de Feltes and al, 2003) (10)**

<b>Analysis of incidence of RSV hospitalization</b>				
	<b>Palivizumab (n = 639)</b>	<b>Placebo (n = 648)</b>	<b>Relative reduction (95% CI)</b>	<b>P value*</b>
Primary end point analysis <sup>†</sup>	34 (5.3%)	63 (9.7%)	45% (23, 67)	.003
Kaplan-Meier analysis <sup>‡</sup>	34 (5.3%)	63 (9.7%)	45% (23, 67)	.003
Sensitivity analyses				
Inclusion of no antigen test <sup>§  </sup>	35 (5.5%)	63 (9.7%)	43% (20, 66)	.004
Inclusion of noncompleters <sup>§¶</sup>	37 (5.8%)	65 (10.0%)	42% (19, 65)	.005
Inclusion of nonprotocol RSV testing <sup>**</sup>	35 (5.5%)	65 (10.0%)	45% (23, 67)	.002

\*P value was obtained from Fisher exact test.

†Children with more than one RSV hospitalization were counted only once. Two children (1 in each treatment group) died in the ER from RSV bronchiolitis and, by convention, were counted as end points.

‡Kaplan-Meier estimate of the proportion with RSV hospitalization at 150 days. Deaths before RSV hospitalization, withdrawals, and lost events were treated as censored. For the 2 children who died in the ER from RSV bronchiolitis, total days on study were used for the analysis.

§Events were added to each treatment group in proportion to the number of children who would have had a RSV hospitalization if the proportion hospitalized was equal to that of the other treatment group ( $n \times 0.097$  events added for palivizumab;  $n \times 0.053$  events added for placebo).

||Proportional adjustments made for the number of children (14 palivizumab; 9 placebo) who had no endpoint and who had a hospitalization for an acute cardiorespiratory illness with evidence of respiratory infection (coryza, fever, apnea), without alternative etiology and with no RSV antigen test done (or negative test and done outside the protocol-specified window).

¶Proportional adjustments made for the number of children (28 palivizumab; 29 placebo) who stopped follow-up before day 150 and who had no endpoint through the last follow-up visit.

\*\*Three children (1 palivizumab, 2 placebo) who were hospitalized with virologic evidence of RSV lower respiratory tract infection but did not meet the protocol-specified case definition were added.

La prophylaxie mensuelle par le palivizumab a été associée à une réduction relative de 45 % du taux d'hospitalisation liés au VRS (P = 0,003, tableau 4). Les taux d'hospitalisation pour VRS étaient de 9,7 % dans le groupe placebo et de 5,3 % dans le groupe palivizumab. Une réduction de 56 % du nombre total de jours d'hospitalisation liés au VRS pour 100 enfants (P = 0,003) et une réduction de 73 % du nombre de jours avec oxygénodépendance pour 100 enfants (P = 0,014) étaient mises en évidence. Les effets indésirables étaient similaires dans les groupes de traitement. 21 enfants (3,3 %) dans le groupe palivizumab et 27 (4,2 %) dans le groupe placebo sont décédés.

Des réductions des hospitalisations dues au VRS ont été observées dans les deux strates, bien que l'étude n'ait pas eu la puissance nécessaire pour effectuer des analyses de sous-groupes. Dans la strate cardiopathie cyanogène, les hospitalisations dues au VRS ont été réduites de 29 %, passant de 7,9 % dans le groupe placebo à 5,6 % dans le groupe palivizumab (P = 0,285). Dans la strate " autre ", les hospitalisations dues au VRS ont été réduites de 58 %, passant de 11,8 % dans le groupe placebo à 5,0 % dans le groupe palivizumab (P = 0,003).

Les analyses des hospitalisations dues au VRS en fonction du sexe, de l'âge à l'entrée (6 mois ou plus), du poids à l'entrée (6 kg ou plus), de l'origine ethnique (caucasienne ou autre), du lieu (États-Unis, Canada, Europe), de l'année de l'étude (année 1, 2, 3, 4) étaient toutes hautement significatives (P < 0,01), ce qui indique la cohérence des avantages dans ces sous-groupes non stratifiés par la randomisation.

Les taux d'hospitalisation dus au VRS chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois étaient de 12,2 % pour le placebo et de 6,0 % pour le palivizumab, les taux correspondants étant de 7,3 % et de 6,1 % pour les nourrissons âgés de 6 à 12 mois et de 4,3 % et de 1,8 % pour les enfants âgés de 1 à 2 ans.

#### b. Critères de jugement secondaire

Pour 100 enfants, la durée d'hospitalisation était significativement moins importante dans le groupe palivizumab (réduction de 56 %) que dans le groupe placebo avec respectivement une durée d'hospitalisation de 129,0 jours dans le groupe placebo contre 57,4 jours dans le groupe palivizumab (P = 0,003).

De même, la durée d'oxygénodépendance était plus courte dans le groupe palivizumab. (réduction de 73 % ; 101,5 jours placebo contre 27,9 jours palivizumab, P = 0,014).

Une tendance similaire a été retrouvée en faveur du palivizumab concernant l'incidence d'admission aux soins intensifs associés au VRS (réduction de 46 %, P = 0,094) , la durée d'hospitalisation en soins intensifs (réduction de 78 %, P = 0,080), l'incidence de la ventilation mécanique associée au VRS (réduction de 41 %, P = 0,282) et la durée de ventilation mécanique (réduction de 88 %, P = 0,224).

## **B- Méta analyse (Cochrane 2013.)**

### ➤ **Caractéristiques de l'étude :**

La Cochrane a publié en 2013 une méta analyse dont les objectifs principaux étaient, dans un premier temps d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la prophylaxie par palivizumab chez les nourrissons à haut risque puis dans un second temps d'en évaluer le rapport coût-efficacité.

Afin d'évaluer l'efficacité du Palivizumab, 7 études contrôlées randomisées étaient incluses, dont 3 études comparant la prophylaxie par Palivizumab à un placebo (*IMPact-RSV 1998 ; Subramanian 1998 ; Feltes 2003*) et 4 études comparant le Palivizumab à une autre immunoprophylaxie (Motavizumab). Par ailleurs, 34 analyses évaluant le coût-efficacité et coût-utilité de la prophylaxie contre placebo étaient inclus dans la méta analyse.

### ➤ **Critères de jugements utilisés :**

Les critères de jugement principaux étaient le nombre d'hospitalisation dû au VRS ou toute cause de mortalité. Les critères de jugement secondaires étaient, entre autres, le nombre de jours d'hospitalisation imputables à l'infection par le VRS pour 100 enfants randomisés, le nombre d'enfants oxygénodépendants et la durée d'oxygénorequérance, le nombre d'admissions et la durée de séjour en unité de soins intensifs (USI), le nombre d'enfant nécessitant une ventilation mécanique lors d'infection par le VRS et la durée de support respiratoire nécessaire pour 100 enfants randomisés.

### ➤ **Principaux résultats :**

Sur les sept essais contrôlés et randomisés (ECR) disponibles, trois ont comparé le palivizumab avec un placebo sur un total de 2 831 patients, et quatre ont comparé le palivizumab avec le Motavizumab sur un total de 8 265 patients. Tous les ECR ont été

sponsorisés par la société de fabrication de médicaments. La qualité générale des ECR était bonne, mais la plupart des résultats évalués reposaient sur les données de deux études seulement.

La prophylaxie par palivizumab a été associée à une réduction statistiquement significative des hospitalisations dues au VRS (RR 0,49, IC à 95 % 0,37 à 0,64)) par rapport au placebo. Sur les 34 études qui ont fourni des données sur le rapport coût-efficacité et/ou le rapport coût-utilité de la prophylaxie par palivizumab chez les enfants à haut risque présentant des affections sous-jacentes différentes. La qualité générale des essais était bonne, mais les variations dans les approches de modélisation étaient considérables d'une étude à l'autre, ce qui a entraîné de grandes différences dans les résultats.

Le rapport coût-efficacité de la prophylaxie par palivizumab dépend des ressources prises en compte par les auteurs de l'étude et du seuil de rentabilité fixé par le secteur des soins de santé dans chaque pays.

- **Conclusions :**

Les conclusions de cette méta analyse suggèrent un effet favorable de l'utilisation préventive du palivizumab chez les enfants qui sont plus à risque de contracter une infection grave par le VRS, par rapport au placebo. Les enfants traités au palivizumab ont été moins souvent hospitalisés, ont passé moins de jours à l'hôpital, ont été admis moins souvent dans une unité de soins intensifs et ont bénéficié d'une oxygénothérapie pendant moins de jours que les enfants ayant reçu un placebo.

Le palivizumab s'est avéré efficace pour réduire les hospitalisations, mais il n'est pas possible de déterminer, à partir de ces résultats, le rapport coût/efficacité.

## C- Les Guidelines de l’American Academy of Pediatrics (AAP)

### 1) Évolution des recommandations de l’AAP

Le comité des maladies infectieuses (COID) de l'American Academy of Pediatrics (AAP) publie périodiquement des recommandations concernant l'utilisation de l'immunoprophylaxie du virus respiratoire syncytial (VRS) chez les patients considérés comme présentant le plus grand risque d'infection grave par le VRS.

**Tableau 6 – Évolution des recommandations de l’AAP de 1998 à 2017**

		1998	2003	2009	2014 -2017
Prématuré sans DBP	< 29SA	AR < 12mois			
	29-31 <sup>+6</sup> SA	AR < 6mois			Non recommandé
	32-35SA	AR < 6 mois	AR < 6mois + > 2/5 Fdr*	AR < 3mois + >1/2Fdr** <i>3 doses uniquement</i>	
DBP °	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AR &lt;12 mois</li> <li>- AR &lt; 24mois avec traitement dans les 6 mois précédents le début de l'épidémie à VRS</li> </ul>				
Cardiopathie HS			AR < 24mois		<ul style="list-style-type: none"> <li>- AR&lt; 12mois</li> <li>- AR &gt;24mois si transplantation cardiaque envisagée</li> </ul>

**AR** : âge réel au début de l'épidémie à VRS / **Fdr** : facteur de risque

**DBP°** : Dysplasie Broncho Pulmonaire, définit comme par un AG <32SA + oxygénodépendant à J28

**HS** : Hémodynamiquement Significative

*\* 5 facteurs de risque pris en compte : fréquentation d'une garderie, frères et sœurs d'âge scolaire, exposition à des polluants atmosphériques environnementaux, anomalies congénitales des voies respiratoires ou maladie neuromusculaire grave.*

*\*\* 2 facteurs de risque pris en compte : enfants fréquentant une garderie ou ceux dont la fratrie est composée de plus d'un enfant de moins 5 ans vivant dans le même foyer*

Publié pour la première fois en 1998, le comité des maladies infectieuses (COID) de l'American Academy of Pediatrics (AAP) a émis de multiples recommandations sur l'utilisation du palivizumab, l'évolution de ses opinions sur ce qu'il considère comme des nourrissons à haut risque.

**En 1998**, le palivizumab est homologué aux États Unis au décours de l'étude IMpact RSV. L'AAP publie ses premières recommandations sur l'utilisation du Synagis®, préconisant son utilisation pour une large population de prématurés dont l'AG est < 35SA et âgé de < 6 mois et chez les enfants avec une dysplasie bronchopulmonaire âgé de < 24mois.

**En 2003**, un 2<sup>ème</sup> essai randomisé contre placebo prouve l'efficacité du Palivizumab dans la réduction du taux d'hospitalisation pour infection à VRS chez les nourrissons suivis pour un cardiopathie hémodynamiquement significative (10). L'AAP publie alors une mise à jour de ses recommandations. (27) La notion de coût-efficacité entre dans la discussion.

L'AAP commence à restreindre ses indications chez les 32-35 SA en ajustant l'âge gestationnel à des facteurs de risques. L'AAP justifie ses nouvelles guidelines en raison du grand nombre de nourrissons nés entre 32 à 35 SA et du coût élevé du traitement. Elle précise d'ailleurs que de nombreux nourrissons qui répondent aux indications approuvées jusque-là, ont un faible risque d'hospitalisation pour une infection respiratoire grave, et que le coût et les difficultés logistiques associés à la prophylaxie peuvent l'emporter sur les

potentiels avantages. Les facteurs de risques identifiés sont les suivants : fréquentation d'une garderie, frères et sœurs d'âge scolaire, exposition à des polluants atmosphériques environnementaux, anomalies congénitales des voies respiratoires ou maladie neuromusculaire grave. Cependant, aucun facteur de risque ne provoque à lui seul une augmentation très importante du taux d'hospitalisation, et le risque s'ajoute à mesure que le nombre de facteurs de risque augmente pour un nourrisson donné. Par conséquent, l'AAP insiste sur une prophylaxie qui ne doit être envisagée que pour les nourrissons entre 32 et 35 SA avec deux ou plusieurs de ces facteurs de risque.

Ses nouvelles directives de prévention soulignent l'importance d'associer des mesures de prévention simple, comme les mesures d'hygiène par le lavage des mains, l'éviction du tabagisme passif et l'entrée retardée en collectivité.

**En 2006**, l'AAP profite d'une mise à jour des recommandations sur la prise en charge des bronchiolites aiguës pour rappeler les indications de l'immunoprophylaxie par le Synagis®. Elle insiste à nouveau sur l'importance de prendre en considération les facteurs de risques individuels de chaque enfant au cas par cas afin de limiter les indications chez la vaste population de nourrissons nés entre 32 et 35SA. Aucune modification des recommandations n'a toutefois été apportée en 2006 (28).

**En 2009** : l'AAP publie une nouvelle mise à jour de ses recommandations (29).

Les principales modifications concernent la population de prématurés nés entre 32 SA et 35SA. L'AAP préconise la diminution du nombre de doses de Synagis® à 3 injections.

Les facteurs de risque à prendre en compte ont été restreints pour inclure uniquement les enfants fréquentant une garderie ou ceux dont la fratrie est composée de plus d'un enfant de

moins 5 ans vivant dans le même foyer. L'AAP justifie cette modification en raison des incohérences entre les études qui ont tenté de définir les facteurs de risque identifiant les enfants les plus exposés à une maladie grave des voies respiratoires inférieures due au VRS. Ces nouvelles recommandations ont été conçues pour cibler les enfants les plus à risque, avec les facteurs de risque les plus cohérents et les plus prédictifs. Par ailleurs, une échelle des risques élaborée à partir d'une étude prospective canadienne sur les nourrissons nés entre 33 et 35 semaines de gestation a révélé que de multiples facteurs de risque devaient être présents avant qu'une augmentation significative du risque d'hospitalisation ne soit constatée(30).

Ainsi, les nourrissons nés entre 32 et 35SA sont désormais éligibles à la prophylaxie s'ils sont âgés de < 3 mois au début de l'épidémie et présente au moins un facteur de risque sur les deux cités ci – dessus.

Pour justifier sa restriction d'indication chez les 32-35SA, l'AAP revient sur le manque de preuve de l'efficacité du Synagis®, fondée uniquement sur deux études pivots, IMPact RSV de 1998 et Feltes de 2003. En dehors d'une diminution significative du taux d'hospitalisation, aucun argumentaire scientifique n'a établi une diminution du taux de mortalité notamment.

**En 2014** , l'AAP publie pour la 3<sup>ème</sup> fois une mise à jour de ses recommandations (15).

Ces guidelines, encore plus restrictives que les précédentes, deviendront le gold standard des indications actualisées de l'utilisation du Synagis® pour la scène internationale.

Le comité des maladies infectieuses de l'AAP (COID) a entrepris une revue de la littérature des données actualisées sur l'infection à VRS.

Son rapport révèle que le taux d'hospitalisation pour infection à VRS serait estimé <5% chez les nourrissons nés à un AG compris entre 29 et 35SA et que les facteurs de risques

précédemment utilisés n'ont pas prouvé leur association significative à une augmentation du taux d'hospitalisation (31).

L'AAP précise que la conclusion essentielle du travail mené par son comité est le manque de preuve de l'efficacité du Synagis®.

L'AAP soulève deux problématiques essentielles à l'origine de la mise à jour de ses recommandations. La première est la principale conclusion du travail entrepris par son comité de maladie infectieuse, qui met en évidence le manque de preuve de l'efficacité du Synagis®. La deuxième problématique amenée par l'AAP est la définition imprécise des nourrissons considérés à hauts risques. L'AAP attire notre attention sur la notice en elle-même du produit, sur laquelle il est précisé que le "Synagis® est indiqué pour la prévention des maladies graves des voies respiratoires inférieures causées par le VRS chez les enfants à haut risque de maladie par le VRS" sans pour autant que cette population soit définie par la Food and Drug Administration (FDA). L'AAP propose alors une définition plus précise des nourrissons les plus exposés, afin de garantir une immunoprophylaxie plus ciblée. C'est ainsi que les nouvelles recommandations de l'AAP excluent des indications tous les nourrissons dont l'AG est supérieur à 29SA sans autre comorbidité que leur prématuré.

**En 2017** : l'AAP publie une révision du guide de pratique clinique, "Diagnostic et gestion de la bronchiolite", publié par l'Académie américaine de pédiatrie en 2006.

Cette publication comporte une partie axée sur la prophylaxie de la bronchiolite à VRS. Elle rappelle les recommandations de 2014 sans en apporter de modification notable(15).

## **2- Évaluation de l'impact de la restriction des indications de l'AAP**

La restriction des indications de l'AAP de 2014 chez les nourrissons nés entre 29-35SA sans DBP suscite une grande controverse. De nombreux auteurs ont remis en question la justification de l'exclusion des nourrissons nés à >29 SA par l'AAP(32)(33).

Depuis 2014, des études nationales et régionales ont également évalué l'impact du changement de politique sur la gravité des maladies liées au VRS chez les nourrissons de 29-34SA. De nombreuses études ont démontré qu'une baisse significative de l'utilisation du palivizumab faisant suite aux nouvelles guidelines de l'AAP s'accompagnait d'une augmentation des taux d'hospitalisation, de la gravité de la maladie et des coûts hospitaliers des infections à VRS chez les nourrissons de 29 à 34SA par rapport aux nourrissons nés à terme. Un résumé des données probantes publiées après le changement de politique de 2014 est présenté dans le tableau 7, La grande majorité des études utilisées sont rétrospectives (34).

**Tableau 7 - Synthèse des études évaluant l'impact du changement de politique de l'AAP 2014**

(tiré de Staebler and Blake , 2021)(34)

Study (RSV seasons)	Study design	Major conclusions
<b>Evidence showing increase in RSV morbidity after 2014</b>		
Krilov et al. (2020) (2011–2014 vs. 2014–2017)	Retrospective observational study using Optum Research Database in infants 29–34 wGA	<ul style="list-style-type: none"> <li>– RSV IP use decreased significantly</li> <li>– RSVH risk in infants 29–34 wGA vs. term infants increased by 55%</li> <li>– RSVH severity and cost also increased</li> </ul>
Anderson et al. (2020); SENTINEL I (2014–2016)	Large, multicenter, observational study in infants 29–35 wGA who did not receive RSV IP	<ul style="list-style-type: none"> <li>– RSVH was often severe (required ICU admission and mechanical ventilation) and was associated with high hospital charges</li> </ul>
Goldstein et al. (2018) (2012–2014 vs. 2014–2016)	Retrospective analysis using Truven MarketScan <sup>®</sup> Database in infants 29–34 wGA	<ul style="list-style-type: none"> <li>– RSV IP use decreased significantly</li> <li>– RSVH risk in infants 29–34 wGA vs. term infants increased by up to two fold</li> <li>– Hospital costs also increased</li> </ul>
Kong et al. (2018) (2013–2014 vs. 2014–2015)	Retrospective analysis using Truven MarketScan <sup>®</sup> Database in infants 29–34 wGA	<ul style="list-style-type: none"> <li>– RSV IP use decreased significantly</li> <li>– RSVH risk in infants 29–34 wGA vs. term infants increased by up to 2.7-fold</li> </ul>
Rajah et al. (2017) (2013–2014 vs. 2014–2015)	Retrospective study conducted at Nationwide Children's Hospital in infants 29–34 wGA	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Proportion of RSVH increased significantly</li> <li>– Severity and hospital charges also increased</li> </ul>
Blake et al. (2017) (2012–2014 vs. 2014–2016)	Retrospective study conducted at Duke University Health System in infants born between 29 and less than 32wGA aged younger than 12 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>– RSV IP use decreased significantly</li> <li>– RSVH increased significantly</li> </ul>
<b>Evidence showing no increase in RSV morbidity after 2014</b>		
Zembles et al. (2019) (2012–2014 vs. 2014–2017)	Retrospective regional study in infants 29–34 wGA	<ul style="list-style-type: none"> <li>– RSVH rates and morbidity did not increase significantly</li> </ul>
Farber (2017) (2012–2014 vs. 2014–2015)	Retrospective study using Texas Medicaid claims in infants 29–32 wGA	<ul style="list-style-type: none"> <li>– RSVH rates did not increase significantly</li> </ul>

Note. AAP = American Academy of Pediatrics; ICU = intensive care unit; IP = immunoprophylaxis; RSV = respiratory syncytial virus; RSVH = respiratory syncytial virus hospitalization; wGA = weeks' gestational age.

### a) Etude SENTINEL, Anderson and al, 2020

- Caractéristiques de l'étude et population étudiée

L'étude SENTINEL1(35), est une vaste étude observationnelle multicentrique menée dans 43 centres hospitaliers aux États-Unis pendant les saisons 2014 à 2015 et 2015 à 2016 du VRS. Son objectif principal était d'évaluer la gravité des hospitalisations dues au VRS chez les nourrissons nés entre 29 à 35 SA qui n'avaient pas reçu de palivizumab suite aux nouvelles directives de l'AAP. Les nourrissons nés à un AG entre 29 et 35SA, sans DBP ou CHD étaient éligibles à l'inclusion s'ils étaient hospitalisés >24 heures avec un diagnostic principal d'infection à VRS confirmée en laboratoire et âgé <12 mois à l'admission à l'hôpital. Au cours des deux saisons, 1 398 nourrissons répondaient aux critères d'éligibilité, dont 481 (34%) ont été inclus dans les analyses après demande de consentement. Parmi cette cohorte d'enfants, 44 % étaient nés entre 29 à 32 SA, 34 % entre 33 et 34SA et 22 % à 35SA.

Le recours à la ventilation mécanique (VM) comprenait aussi bien la mise en place d'une pression positive continue par un système d'optiflow ou de Cpap, que le recours à l'intubation pour la ventilation mécanique conventionnelle ou l'HFO, ou encore la mise en ECMO.

- Résultats principaux de l'étude :

La fréquence d'admission aux soins intensifs et la nécessité d'une VM étaient inversement proportionnelles à l'AG et de l'âge chronologique.

L'incidence du VRS, les admissions dans les unités de soins intensifs et le recours à une ventilation mécanique étaient similaires au cours des deux saisons étudiées.

Au cours de la saison 2014-2015 du VRS, les nourrissons âgés de moins de 6 mois représentaient 78% du nombre d'hospitalisations pour VRS, dont 87% d'admissions en USI et 92% d'enfants avec recours à une ventilation mécanique. ; de même, au cours de la saison

2015-2016, les nourrissons âgés de moins de 6 mois représentaient respectivement 78, 81 et 90 % des cas de VRS, des admissions en USI et des besoins de ventilation mécanique.

Parmi les nourrissons sortis de maternité entre le 1er novembre et le 31 mars (n= 267), 46 % des hospitalisations liées au VRS sont survenus dans les 30 premiers jours suivant la sortie de maternité, et 82 % dans les 60 jours.

Les analyses de régression logistique multivariées montrent qu'un âge gestationnel précoce et un âge chronologique plus jeune sont indépendamment associés à l'admission en soins intensifs et à la nécessité d'une VMI.

***b) Etude de Krilov and al, 2019 : Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics Immunoprophylaxis Policy on the Rate, Severity, and Cost of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among Preterm Infants (36)***

- Caractéristique de l'étude:

Il s'agit d'une étude de cohorte historique rétrospective réalisée à partir des demandes de remboursement de frais médicaux de la base de données *Optum*.

La cohorte incluait tous les nourrissons de 29 à 34SA assurés commercialement (n = 12 558) et les nourrissons à terme (n = 323 216) pendant les 3 saisons précédentes et suivant la modification des guidelines de l'AAP 2014.

L'objectif principal de l'étude était de comparer le taux, la gravité et le coût des hospitalisations dues au VRS chez les prématurés âgés de 29 à 34 SA par rapport aux enfants nés à terme, avant et après le changement de politique de l'AAP de 2014 .

- Résultats:

À la suite du changement de politique de l'AAP en 2014, on a observé une diminution significative de l'utilisation de l'immunoprophylaxie contre le VRS chez les nourrissons de 29 à 34SA de tous les groupes d'âge gestationnel ( $P < 0,001$ ), associée à une augmentation significative du nombre d'hospitalisation pour infection à VRS chez les nourrissons de 29 à 34SA par rapport aux nourrissons nés à terme. Le nombre d'hospitalisation pour 100 nourrissons est passé de 2.1(1.7-2.7) sur la période 2011 à 2014 à 3.1 (2.5-3.8) sur la période 2014-2017( $p= 0.022$ ) Les taux d'hospitalisation des enfants nés à terme sont restés constants pendant la période étudiée. Les taux d'hospitalisation des enfants nés à terme sont restés constants pendant les deux périodes étudiées : 1.1 (1.1-1.2) ( $p=0.171$ ).

Le risque relatif est passé de 1.9 (1.2-2.4) sur les saisons 2011-2014 à 2.9 (2.7-3.7) entre 2014 et 2017 ( $P = 0,011$ ). Les taux d'hospitalisation des enfants nés à terme sont restés constants pendant la période étudiée.

La durée moyenne de séjour en cas de RSVH a augmenté de manière significative chez les nourrissons de 29 à 34SA entre 2014-2017 (7,8 jours) par rapport à 2011-2014 (4,7 jours ;  $P = 0,028$ ). Les prématurés âgés de  $< 3$  mois avaient globalement la durée moyenne de séjour la plus élevée : 5,4 jours avant le changement de politique contre 9,5 jours après le changement de politique. La proportion d'admissions en USI était plus élevée en 2014-2017 par rapport aux saisons 2011-2014 pour les nourrissons de 29-34SA (48,8 % contre 26,6 %, respectivement ;  $P = 0,006$ ) Il n'y avait pas de changement significatif dans la durée moyenne de séjour ou les admissions en USI avant vs. après 2014 chez les nourrissons à terme.

Le recours à la ventilation mécanique était également plus élevé entre 2014 et 2017 qu'entre 2011 et 2014 chez les nourrissons de 29 à 34 SA (15,9 % contre 6,3 %, respectivement ;  $P = 0,073$ ) ; toutefois, cette différence n'est pas statistiquement significative.

### **III- État des lieux au CHRU de Lille.**

Afin d'apporter des données épidémiologiques locales à notre réflexion, il nous paraissait important d'évaluer la charge hospitalière liée au VRS dans nos populations à risque en USC et réanimation pédiatrique. Il n'y a qu'une unité de réanimation pédiatrique pour tout le Nord Pas-de-Calais. Pour cela, nous avons mené une étude observationnelle, monocentrique, rétrospective, dans les unités de réanimation pédiatrique et d'USC de notre CHRU de Lille sur les 5 dernières années.

L'étude incluait tous les nourrissons âgés de moins de 24mois avec un antécédent de prématurité < 37SA ou de cardiopathie, admis en réanimation pédiatrique ou en USC pour infection à VRS sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2015 au 31 décembre 2019. Au total, 38 enfants ont été inclus.

L'objectif principal de cette étude était de fournir des données descriptives récentes sur l'incidence et les caractéristiques des hospitalisations en USC et réanimation pédiatrique liées au VRS chez nos populations à risque.

#### **A- Évaluation de la morbidité hospitalière liée au VRS en USC et réanimation pédiatrique au CHRU de Lille chez les populations à haut risques entre 2015 et 2019.**

Les caractéristiques de la population étudiée sont décrites dans le tableau 8.

Parmi les 38 enfants inclus, 24% sont nés à un terme <29SA, 21% entre 32 et 35SA et 55% avait un AG entre 35SA et 36SA+6. A noter qu'aucun enfant de notre cohorte n'est né à un AG compris entre 29 et 32SA. D'autre part, 23% des nourrissons inclus présentaient une dysplasie bronchopulmonaire, dont 44% était considérée comme sévère selon la

classification du NICHD. Parmi les enfants inclus, 23% de notre population a reçu une immunoprophylaxie par Synagis®.

Deux nourrissons soit 5% de notre population présentaient une cardiopathie hémodynamiquement significative. De toute la population, 40% des nourrissons admis étaient âgés de moins de 3mois, 75% était âgé de moins de 6mois. La durée d'hospitalisation en réanimation pédiatrique ou en USC était en moyenne de 8 jours (1 à 25 jours).

La quasi-totalité des nourrissons admis en réanimation ou USC pour une infection à VRS nécessitait un support respiratoire par Cpap (47%) ou Optiflow (39%) pour une durée moyenne de 3jours (1 à 14jours) . Onze nourrissons soit 29% des enfants étaient intubés au cours de leur hospitalisation avec une durée de ventilation mécanique en moyenne de 8jours (2 à 17jours).

Rapporté à l'ensemble des nourrissons hospitalisés en réanimation ou USC pour infection à VRS sur cette même période, on peut estimer que seuls 5% des enfants présentaient un antécédent de prématurité <35 SA .

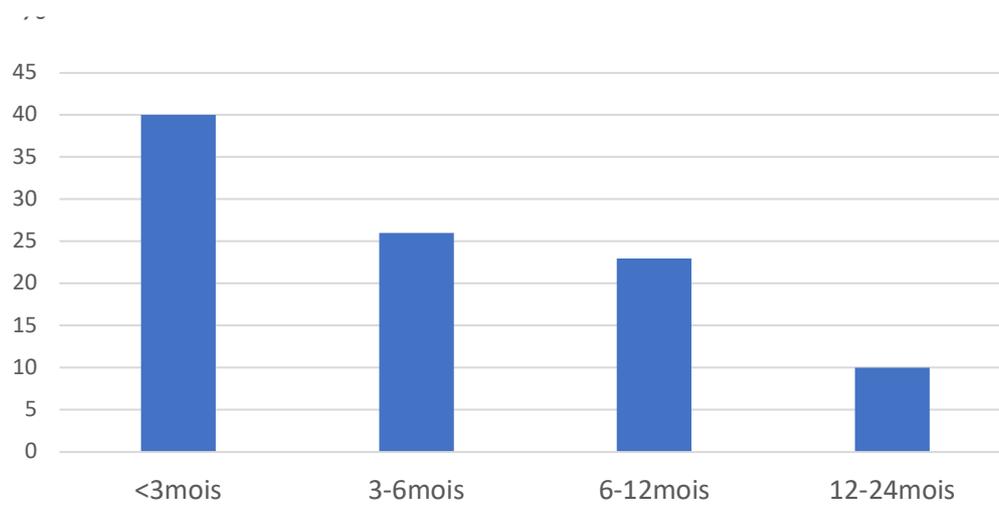
La population d'enfants considérés à haut risque (prématurés ou porteurs d'une cardiopathie congénitale) représentait 10% des nourrissons admis en réanimation pédiatrique ou USC pour bronchiolite à VRS sur la période de 2015 à 2019.

Sur la période du 01 janvier 2015 au 01 Janvier 2019, 330 nourrissons âgés de <24 mois étaient admis en USC ou réanimation pédiatrique pour une bronchiolite à VRS dont 38 nourrissons avec une condition à risque telle que la prématurité<37SA, la DBP ou une CHDS.

**Tableau 8 : Caractéristiques de la population étudiée**

Caractéristiques	Enfants admis en USC ou réanimation pédiatrique pour infection à VRS de 2015-2020.	
	n = 38	
<b>Age Gestationnel, n (%)</b>		
	24-29SA	9 (24)
	29-32SA	0
	32-35SA	8 (21)
	>35SA	21 (55)
<b>Poids de naissance, n (%)</b>		
	<1000 g	7 (18)
	1000-2000g	7 (18)
	>2000g	24 (63)
<b>Garçons, n (%)</b>		21 (55)
<b>Dysplasie bronchopulmonaire, n (%)</b>		9 (23)
	Légère	2 (22)
	Modérée	3 (33)
	Sévère	4 (44)
<b>Palivizumab, n (%)</b>		9 (23)
<b>Réanimation</b>		14 (37)
<b>Unité de soins continus</b>		24 (63)
<b>Durée d'hospitalisation (moyenne en jours)</b>		8
<b>Ventilation Non Invasive (VNI)</b>		33 (87)
	Cpap	18 (47)
	Optiflow	15 (39)
<b>Durée de VNI (moyenne en jours)</b>		3
<b>Ventilation Invasive</b>		
	Nombre n, (%)	11(29)
	Durée (moyenne en jours)	8.5
<b>Comorbidité n, (%)</b>		
	Cardiopathie HDS	2 (5)
	Autres	6 (15)

**Figure 3 - Age à l'admission en USC - réanimation pédiatrique**



## B- Indications du Synagis® en néonatalogie à Jeanne de Flandre

Les indications du Synagis® sont réévaluées annuellement au sein des unités de néonatalogie lilloise afin d'ajuster nos pratiques aux dernières recommandations en vigueur, notamment celles publiées par l'AAP et la Société Française de Néonatalogie 2007.

Les recommandations proposées pour la saison 2021-2022 sont les suivantes :

<b>Prématurité sans DBP</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. <b>AG &lt; 28SA +</b> âgé de &lt; 1an au début de l'épidémie.</li><li>2. <b>AG [29-31SA+6]SA +</b> âgé de &lt; 6mois au début de l'épidémie.</li><li>3. [32-35SA] : pas d'indication systématique, au cas par cas sur décision du médecin référent.</li></ol>
<b>Prématurité avec DBP</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nourrisson avec DBP traitée dans les 6 derniers mois. (= bronchodilatateurs, diurétiques, ventilation, O2 prolongée dans les 6 derniers mois)</li></ul>
<b>Pathologie spécifique</b>	Indication à discuter pour les nourrissons de <6mois avec : <ul style="list-style-type: none"><li>• Hernie diaphragmatique</li><li>• Hépatocèle</li><li>• CHDS, HTAP chronique</li><li>• Pathologie ORL</li><li>• Anomalie acquise ou congénitale de l'immunité</li><li>• Mucoviscidose</li></ul>

## DISCUSSION

### I- Mise au point des recommandations internationales.

#### 1. Absence de consensus européen

L'ensemble des recommandations internationales référencées par l'EFCNI nous permet d'apprécier la grande hétérogénéité des indications du Synagis® à travers le monde. Nous pouvons toutefois en distinguer certains points communs.

- L'ensemble des guidelines internationales distinguent 3 populations à risque d'infection grave à VRS et articulent leurs recommandations en ce sens.
- Les indications les plus consensuelles concernent la cohorte de nourrissons porteurs d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative et des nourrissons traités pour une dysplasie bronchopulmonaire.
- Ces indications s'appuient principalement sur les résultats de deux études *Impact (1998)* et *Feltes (2003)* qui démontrent une efficacité significative du palivizumab dans la réduction du taux d'hospitalisation chez 2 populations à risque (9)(10).

La population d'enfants qui semble le plus diviser l'opinion est celle des prématurés sans dysplasie bronchopulmonaire. En effet, la limite d'âge gestationnel considérée comme plus à risque de développer une forme grave d'infection à VRS reste très arbitraire. Certains pays tels que l'Allemagne, l'Italie ou l'Espagne ont décidé d'utiliser des facteurs de risques pour ajuster leurs indications au risque individuel. Le Royaume Uni, la Norvège, le Danemark, la Suisse, ont même pris le parti d'exclure de leurs recommandations tous les prématurés sans DBP. En France, la commission de transparence de l'HAS a exclu de ses indications en 2007 les nourrissons prématurés sans DBP devant un SMR considéré comme faible.

## 2. Identification et analyse des points de controverses

Nous avons identifié plusieurs points de divergences pouvant expliquer une si grande hétérogénéité des recommandations à l'échelle nationale et internationale.

Tout d'abord **l'identification des populations à risques** ciblées par l'immunoprophylaxie est un point de désaccord majeur. En effet, si l'indication pour les nourrissons traités pour une DBP ou une CHDS semble unanime, celle concernant les prématurés sans DBP divise l'opinion internationale. L'origine de cette controverse repose avant tout sur l'absence de données scientifiques disponibles concernant l'efficacité du Synagis® selon l'âge gestationnel. En effet, aucune analyse en sous-groupe n'a été prévue pour évaluer l'efficacité du palivizumab en fonction de l'AG dans les deux seules études randomisées réalisées. Il n'y avait pas de stratification de la randomisation par âge gestationnel. L'analyse post hoc en sous-groupe pouvait alors aboutir à la rupture de la comparabilité assurée par la randomisation, faisant apparaître un biais de confusion. Aucun autre essai prospectif, randomisé et contrôlé par placebo n'a été mené dans un sous-groupe depuis l'étude Feltes de 2003.

L'évaluation du **rapport coût-efficacité** est le second élément de controverse majeur.

De nombreuses études de modélisation (26) ont tenté d'évaluer si l'utilisation du Synagis® était rentable. Si la prophylaxie fonctionne, pourquoi ne devrions-nous pas tous l'utiliser ?

La preuve de l'efficacité du Synagis® ne repose que sur deux ECR historiques que sont les études *Impact 1998* et de *Feltes 2003*. Le Synagis® a prouvé son efficacité dans la réduction des hospitalisations liées au VRS, mais n'a pas prouvé d'efficacité dans la réduction des formes graves ou de la mortalité liées au VRS.

L'âge gestationnel est un enjeu majeur dans la considération du coût efficacité du Synagis®.

En effet, les données démographiques disponibles rendent compte de la répartition inhomogène des naissances prématurées avec un nombre de naissances après 29 SA deux fois supérieur aux prématurissimes. Ainsi, le coût représenté par une immunoprophylaxie très onéreuse diffère grandement selon l'AG défini par les indications internationales.

La considération de ce rapport coût efficacité est un enjeu majeur des politiques de santé et diffère selon les pays, ce qui contribue à la grande diversité des recommandations internationales. En France, la réévaluation du SMR en 2007 en est un bon exemple. L'évaluation du SMR est avant tout fondée sur l'efficacité du médicament, ses effets secondaires, son caractère préventif ou curatif, l'existence d'alternatives thérapeutiques et l'intérêt que le traitement apporte pour la santé publique. La CT a estimé que l'intérêt clinique du Synagis® était faible. Elle justifie sa décision par une insuffisance de preuve d'efficacité du Synagis® dans une stratégie préventive où l'évolution habituelle de la maladie est bénigne. Le SMR faible a conduit à un remboursement partiel. Depuis cet avis de la CT le, Synagis® a de nouveau été complètement remboursé sous la pression d'associations de parents et de certains médecins.

### 3. Arguments utilisés pour l'élaboration des recommandations

L'EFCNI a référencé les recommandations européennes (tableaux présentés en annexe 1) disponibles en précisant ses sources bibliographiques. La plupart des recommandations européennes sont publiées sur le site de la société savante de néonatalogie du pays concerné dans leur langue natale. L'accès aux recommandations et l'identification des arguments utilisés pour leur élaboration ont été difficiles.

Les recommandations publiées ne détaillent pas leur démarche méthodologique nous empêchant d'évaluer leur pertinence clinique au travers de la lecture de la grille AGREE II (37)(38). Pour celles d'entre elles que nous avons pu analyser, les arguments utilisés

s'appuient sur des études observationnelles apportant des données épidémiologiques récentes sur la charge hospitalière liée aux VRS et l'évaluation de la rentabilité de l'immunoprophylaxie. Cependant certaines d'entre elles comportent des biais de confusion avec des défauts d'ajustement multiples pour certaines. Elles sont majoritairement rétrospectives, leur attribuant un niveau de preuves 3 selon la grille de l'HAS (39). Le caractère plus ou moins restrictif des indications européennes semble avant tout s'appuyer sur une considération différente du rapport coût-efficacité.

Le gold standard sur lequel s'appuient les recommandations européennes reste avant tout les guidelines de l'AAP.

## **II- Analyse de l'évolution des guidelines de l'AAP**

### ***1. Justification de la restriction des indications***

L'AAP est l'institution qui a le plus publié de mises à jour de ses recommandations depuis l'homologation du Synagis® en 1998. L'actualisation régulière de ses guidelines ces vingt dernières années, était justifiée par un souci d'apporter des données probantes à l'élaboration de ses indications. Ainsi, tous les cinq ans, le comité des maladies infectieuses de l'AAP réévaluait les dernières données épidémiologiques disponibles sur le VRS. L'AAP a progressivement restreint ses indications au fil des années. À partir de 2003, l'AAP suggère l'utilisation de facteurs de risque afin d'ajuster les indications du Synagis®, aux nourrissons nés à moins de 32SA. La notion de coût efficacité entre dans le débat. En 2014, l'AAP marque un tournant dans l'histoire du Synagis®. Elle dénonce une définition imprécise de la population à risque ciblée par l'immunoprophylaxie et le manque de preuve d'efficacité du Synagis®. Elle exclut de ses indications tous les prématurés de plus de 29SA sans DBP soit 75 % des patients initialement couverts par l'indication de la Food and Drug Administration (FDA). Cette restriction des indications semble avant tout portée par une considération

économique. De par l'actualisation régulière et l'accessibilité de ses recommandations argumentées de manière didactique, l'AAP a su convaincre la scène internationale de la pertinence de ses indications et en est devenu le gold standard. Cependant, les arguments utilisés par l'APP reposent sur la base d'avis d'experts et des considérations économiques, sans qu'aucun nouvel essai randomisé n'ait été mené pour améliorer l'évaluation de l'efficacité du Synagis®.

## 2. Évaluation de l'impact de cette politique restrictive

Les deux études le plus souvent citées concernant l'impact des politiques restrictives de prescription sont de faible qualité méthodologique. L'étude SENTINEL1 n'a pu inclure que 34% des enfants éligibles conduisant un à biais de sélection majeur. Ceci explique en partie le taux très élevé d'hospitalisation en réanimation ainsi que la nécessité de recourir à un support ventilatoire.(35) Par ailleurs les auteurs ont inclus de nombreux supports ventilatoires dont certains sont utilisés dans des unités conventionnelles d'hospitalisation en France (Optiflow®). Concernant l'étude de Krilov et al., en dehors des comparaisons de taux d'hospitalisation, qui ne montrent pas de différence statistiquement significative entre les 2 périodes, toutes les comparaisons des critères de morbidité sont faites sans ajustement sur des données rétrospectives (36).

## 3. Mise à jour des recommandations de la NPA

La National Perinatal Association (NPA) a commencé à s'inquiéter de la réduction progressive des indications de l'immunoprophylaxie depuis 2009. Elle publie en 2018 une mise à jour de ses recommandations afin d'offrir une alternative aux guidelines de l'AAP qu'elle considère trop restrictives (33). La NPA s'appuie notamment sur les résultats des

deux études de faible niveau de preuve analysées ci-dessus (35)(36) pour dénoncer l'imprudence de l'AAP.

Les indications proposées par la NPA sont beaucoup plus permissives. Elles incluent en plus des nourrissons suivis pour une DBP ou une CHDS, tous les nourrissons nés avant 32SA ainsi que les 32-35SA avec facteurs de risque âgé de moins de 3 mois. Ces nouvelles recommandations ont été largement soutenues par la FDA et diffusées dans les manuels de résidents en néonatalogie.

### **III- Étude épidémiologique en USC- réanimation pédiatrique**

#### **1) Analyse des résultats**

L'importance du débat sur la place du Synagis® dans la prévention des infections à VRS réside avant tout dans l'enjeu de prévenir des formes graves d'infection respiratoire touchant des nourrissons vulnérables. Le recours à une hospitalisation conventionnelle ne paraît pas être un marqueur approprié de gravité chez ces nourrissons à risque. En effet, leurs comorbidités (cardiopathie, DBP, prématurité) sont à elles-mêmes des critères de vulnérabilité menant très souvent à une hospitalisation pour une surveillance médicalisée sans qu'aucun critère de gravité objectif ne soit toujours retrouvé. Nous avons considéré l'admission en USC ou réanimation pédiatrique comme un marqueur fiable de sévérité d'infection à VRS du fait du caractère de recours de ces hospitalisations dans un centre unique. Nous avons mené cette étude rétrospectivement dans le but de fournir des données épidémiologiques récentes sur l'incidence et les caractéristiques des hospitalisations en USC et réanimation pédiatrique liés au VRS chez nos populations à risque. Cette étude remet en question l'idée selon laquelle les nourrissons nés prématurément ou évoluant vers une DBP encombreraient les unités de réanimation pédiatrique lors des saisons épidémiques. En effet,

sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2015 au 1<sup>er</sup> Janvier 2020, 330 nourrissons âgés de <24 mois ont été admis en USC ou réanimation pédiatrique pour une bronchiolite à VRS dont 38 nourrissons avec un facteur de risque telle que la prématurité <37 SA, la DBP ou une CHDS. Les nourrissons de ces populations à risque représentaient 10% des hospitalisations en réanimation ou USC pédiatriques pour infection à VRS. Dans notre cohorte, 24% étaient nés à un terme <29SA, 21% entre 32 et 35SA et 55% avaient un AG > 35SA. L'âge gestationnel précoce n'apparaissait pas comme un facteur de risque d'admission en USC-réanimation. D'autre part, 23% des nourrissons inclus présentaient une dysplasie bronchopulmonaire, dont 44% était considérée comme sévère (selon la classification du NICHD). Au total, 23% de notre population recevait d'une immunoprophylaxie par Synagis®, tous dans les indications de la CT. L'incidence d'hospitalisation était inversement proportionnelle à l'âge chronologique. Cette tendance rejoint les résultats des études citées précédemment. (*Etude SENTINEL 2017 et Etude de Krilov and al, 2019*).

## 2) Limites de l'étude

Notre faible effectif de patients, lié notamment au caractère monocentrique de notre étude rend l'interprétation des résultats difficilement généralisable, même s'il s'agit du centre unique régional de recours pour cette pathologie chez les enfants de plus d'un mois. Nous pouvons notamment sous-estimer l'importance de la charge hospitalière liée aux plus jeunes nourrissons < 2 mois dont la prise en charge peut être assurée par les unités d'USC ou beaucoup plus rarement par des unités de réanimation néonatale de périphérie pour les enfants de moins de 1 mois.

## **IV- Mise en pratique dans nos unités de néonatalogie**

Devant l'absence de recommandation consensuelle, l'éligibilité des enfants prématurés à l'immunoprophylaxie par le Synagis® est une problématique récurrente dans notre service. La finalité de notre travail était d'apporter des données probantes à notre réflexion de clinicien, afin d'alimenter le débat sur l'élaboration de nos recommandations lilloises. Pour cela, nous avons analysé les pratiques de nos confrères européens et américains et mené une revue de la littérature à la recherche d'arguments démontrant l'efficacité du Synagis®. Au travers notre lecture critique des essais cliniques randomisés, des méta analyses et des mises au point d'experts, nous avons pris conscience du peu de données scientifiques de haut niveau de preuves disponibles pour justifier son efficacité. L'ajustement de nos indications ne peut s'appuyer uniquement sur les données de la littérature. L'hétérogénéité des recommandations européennes en est le bon exemple. Chacun considère différemment l'investissement financier qu'il est prêt à engager dans une intervention sanitaire onéreuse dont le SMR est évalué comme faible (40).

Arriver à la conclusion que les données de la littérature sont insuffisantes pour justifier une politique de prévention précise est une fin en soi. Cela nous donne une plus grande liberté, grevée d'une incertitude, concernant l'élaboration de nos recommandations. Cette revue de la littérature apporte des éléments de réflexion qui viennent enrichir notre débat. La pertinence de nos indications doit avant tout reposer sur l'évaluation d'une balance bénéfice risque que nous allons prendre le temps de développer.

L'enjeu d'une politique de prévention est avant tout d'éviter ou de réduire l'incidence et la gravité d'une maladie. Il est indéniable que le VRS représente un véritable fardeau pour les

systèmes de santé hospitaliers et ambulatoires. Prévenir l'infection à VRS est un enjeu de santé publique. Il est responsable de 3,8 millions d'infections respiratoires sur l'année 2015 donnant lieu à 383 000 hospitalisations et 3300 décès dans les pays développés(3).

Ces chiffres sont néanmoins à analyser avec prudence. Rapportés au nombre total d'infection à VRS, seuls 14% des nourrissons sont hospitalisés et moins de 0.1% de ces enfants succombent à l'infection.(4) Ces données confortent l'idée que l'évolution de la maladie est habituellement bénigne. Toutefois, il est bien connu que chez certaines populations d'enfants à risque, la bronchiolite à VRS peut se compliquer d'infections respiratoires particulièrement sévères imposant parfois une admission en réanimation. Cette population à risque regroupe les enfants prématurés, les nourrissons avec une dysplasie bronchopulmonaire, et ceux suivis pour une cardiopathie congénitale. Mettre en place tous les moyens de prévention dont nous disposons pour limiter le risque d'infection grave à VRS chez ces enfants est une priorité essentielle. À ce jour, l'immunoprophylaxie par le Synagis® reste en France la seule intervention médicamenteuse autorisée. Le Synagis® n'a prouvé son efficacité que dans la réduction des hospitalisations liés au VRS chez les nourrissons à hauts risques. Il n'a cependant pas prouvé son efficacité dans la réduction des formes graves d'infection à VRS, ni dans la réduction de la mortalité. L'efficacité du Synagis® n'a été évaluée que dans 2 ECR en 1998 et 2003 qui ont utilisé l'incidence d'hospitalisation à VRS comme critère de jugement principal. Les populations étudiées se limitaient aux nourrissons prématurés <35SA, sans distinction de l'âge gestationnel, aux nourrissons suivis pour une DBP, et ceux atteints d'une cardiopathie HS. La réduction du taux d'hospitalisation liée au VRS dans ces 3 populations est indiscutable. Cependant, nous pouvons nous questionner sur la pertinence du critère de jugement principal. L'hospitalisation conventionnelle est-elle un marqueur de sévérité appropriée chez ces populations à risque ? Peut-on préjuger de l'efficacité d'un traitement sur la réduction d'une hospitalisation dont l'indication repose bien

souvent sur une appréciation subjective de risque d'évolution défavorable chez ces enfants à risque ?

L'étude *Impact de 1998* a révélé une réduction significative de 57% du taux d'admission en USC dans le groupe palivizumab. Encore une fois, l'interprétation de ces chiffres doit se faire avec prudence. Le taux d'admission aux soins intensifs n'était que de 3,0 % dans le groupe placebo contre 1,3 % dans le groupe palivizumab. Cette réduction de risque n'a donc que peu de pertinence clinique. Aucune différence statistiquement significative n'a par ailleurs été retrouvée dans le recours à la ventilation mécanique dans les 2 ECR historiques de 1998 et 2003. Aucun autre essai clinique randomisé évaluant l'efficacité du Synagis® n'a été mené depuis 2003. Ainsi, conclure sur la base de ces deux seules études de l'efficacité d'une immunoprophylaxie coûteuse et contraignante pour l'enfant et sa famille est à évaluer avec précaution. Il est d'ailleurs important de souligner que l'efficacité démontrée réside dans l'observance irréprochable d'une cure complète de Synagis®. L'étude EPIPAGE 2 évaluant une cohorte de 3608 prématurés de moins 34SA, révélait que seul 77 % des nourrissons éligibles au Synagis recevaient une prophylaxie complète et bien conduite (41).

L'enjeu de prévenir une infection grave à VRS chez ces nourrissons à risque est indiscutable. Mais par quel moyen, telle est la question. Devant l'absence d'alternative thérapeutique actuellement disponible, l'indication de l'immunoprophylaxie peut être trop permissive. Toutefois, il ne faut pas méconnaître le coût représenté par cette intervention dont l'efficacité est limitée et l'observance imparfaite. Cette considération de coût efficacité peut paraître déplacée chez des populations de nourrissons vulnérables, déjà éprouvés par un lourd historique médical. Après de longs mois d'hospitalisation en réanimation, il est difficile de ne pas proposer à ces enfants et leurs familles tous les moyens dont nous disposons pour prévenir une nouvelle hospitalisation au premier hiver qu'ils connaîtront. Toutefois, la

répartition des dépenses de santé doit se faire dans un souci d'investir dans des traitements qui ont démontré un service médical rendu de qualité et dans des projets de recherche à venir. Cette considération économique a toute sa place dans l'élaboration d'une politique de prévention (40).

Pourquoi suivons-nous davantage les recommandations de nos confrères américains plutôt que celles préconisées par la CT de notre Haute Autorité de Santé ? Généraliser les indications selon une limite d'âge gestationnel arbitraire dictée par des guidelines américaines fondées sur des avis d'experts sans preuves solides à l'appui ne semble pas une stratégie satisfaisante. Exposer nos nourrissons prématurés au risque d'une infection respiratoire à VRS sévère n'est pas une option acceptable non plus.

Il faut donc trouver un compromis en tenant compte du faisceau d'arguments que cette revue de la littérature nous apporte. L'appréhension à exclure de nos indications les prématurés sans facteurs de risques devrait être tempérée par l'absence de preuves probantes de l'efficacité du Synagis® dans la réduction des formes graves de VRS. L'utilisation de facteurs de risque tels que ceux proposés par nos confrères européens peut aider le prescripteur à affiner son évaluation au risque individuel sans chercher à généraliser sa prescription. L'indication du Synagis® devrait être laissée à l'appréciation du médecin référent de l'enfant après avoir évalué avec sa famille la capacité d'adhésion au programme de prévention.

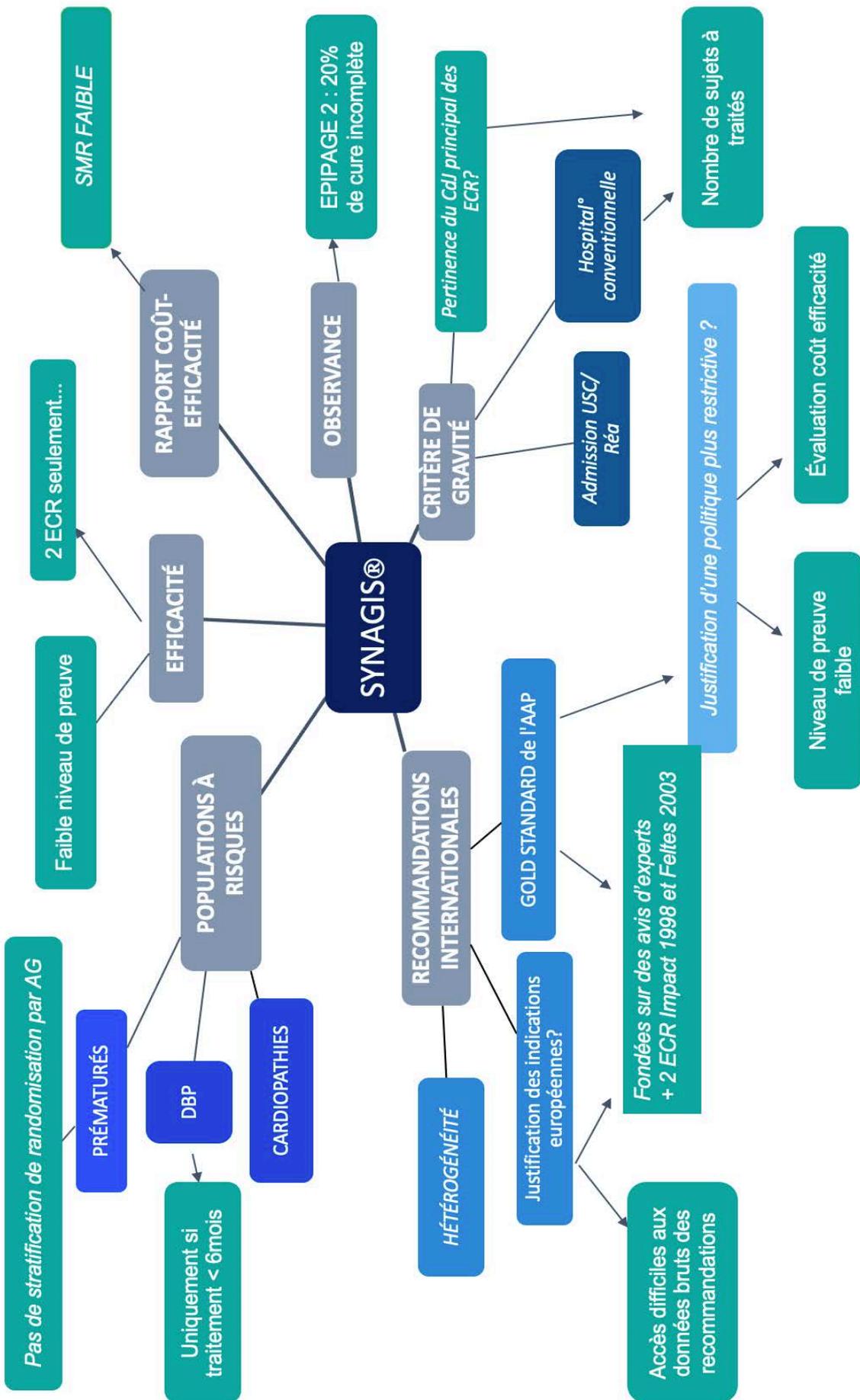
## V- Perspectives

De nombreuses études sont en cours dans l'élaboration d'une vaccination contre le VRS (8). Dans l'attente de cette vaccination, le Synagis® reste la seule intervention médicamenteuse autorisée en France. Une forme retard permettrait de réduire la cure de Synagis® à une seule injection. Cette forme à durée de vie prolongée est encore en étude mais permettrait d'optimiser l'observance et donc l'efficacité de ce traitement onéreux. (42) L'adhésion de la famille à la réalisation d'une cure complète doit être une priorité. En attendant la forme retard, certains pays européens comme les Pays Bas ont investi dans un système de prévention à domicile afin de limiter les déplacements de l'enfant et sa famille dans un univers hospitalier en période hivernale et ainsi garantir une meilleure adhésion au programme de prévention (43).

L'utilisation du Synagis® ne doit pas faire oublier l'ensemble des mesures de prévention non médicamenteuse existantes. L'immunoprophylaxie naturelle conférée par l'allaitement maternel doit être encouragée et soutenue à la sortie de nos unités de néonatalogie. Différer le mode de garde en collectivité chez les nourrissons prématurés est le seul facteur de risque sur lequel nous pouvons agir pour tenter d'influencer la survenue de la bronchiolite chez nos populations à risque.

Enfin, le respect des mesures barrières tels que le port du masque et le lavage des mains réguliers a su montrer son efficacité sur la diminution de l'incidence du VRS au cours de la pandémie du Covid 19. Ces mesures doivent être encouragées et maintenues au décours de cette pandémie afin de protéger nos nourrissons vulnérables.

**FIGURE 4 – Éléments de réponse à la problématique**



## CONCLUSION

La seule intervention actuellement autorisée pour la prévention d'une infection grave par le VRS repose sur un traitement onéreux, dont le SMR est évalué comme faible, et dont l'observance thérapeutique est imparfaite. Ce constat a fait évoluer les politiques de santé vers des recommandations plus restrictives et de plus en plus hétérogène à l'échelle internationale.

En l'état actuel des données de la littérature, l'utilisation du Synagis® repose sur peu d'arguments scientifiques de haut niveau de preuve. Le gold standard des recommandations internationales est défini par l'AAP et ne repose que sur des avis d'experts.

Il nous semble que nos pratiques doivent prendre en compte les éléments suivants :

- L'efficacité du Synagis® sur la réduction du taux d'hospitalisation.
- La vulnérabilité des enfants nés avant 32 semaines et ayant présenté une DBP.

Ce d'autant qu'ils présentent un des trois facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés : présence d'une fratrie, mode de garde impliquant plusieurs autres enfants, sortie d'hospitalisation avant 6 mois en période épidémique.

- Prise en compte de la bonne adhésion si tant est qu'elle soit prévisible.

Cependant, à l'encontre de l'utilisation de cette intervention de prévention primaire nous pouvons aussi retenir :

- Le NNT élevé
- Le taux faible de complications significantes
- L'absence de résultats clairs concernant l'efficience coût/bénéfice
- La faible charge de soins en réanimation pédiatrique représentée par les enfants atteints par le VRS

- Le faible SMR décrit par la commission de transparence
- Le faible niveau de preuve de l'impact des restrictions d'indication dans les études avant/après

Tous ces arguments pourront servir à orienter notre futur protocole concernant la prévention des infections graves à VRS. D'autres mesures telles que l'allaitement prolongé doivent continuer à être intégrées dans nos démarches de maintien de la labéllisation IHAB.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2010;375:11.
2. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory Syncytial Virus Infection and Bronchiolitis. *Pediatr Rev.* 2014;35:519-30.
3. Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev.* 2020;33:35-44.
4. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *The Lancet.* 2017;390:946-58.
5. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng P-Y, Steiner C, et al. Hospitalizations Associated With Influenza and Respiratory Syncytial Virus in the United States, 1993–2008. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1427-36.
6. Szabo SM, Gooch KL, Bibby MM, Vo PG, Mitchell I, Bradt P, et al. The risk of mortality among young children hospitalized for severe respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Respir Rev.* 2013;13:S1-8.
7. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr.* 2000;137:865-70.
8. Mejias A, Rodríguez-Fernández R, Oliva S, Peeples ME, Ramilo O. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125:36-46.
9. 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;102:531-7.
10. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* 2003;143:532-40.

11. Guillois B. Indications and prescription modalities of palivizumab in neonates.2007;8.
12. Rapport de la commission de transparence de l'HAS 2007.pdf
13. Torchin H, Rousseau J, Marchand-Martin L, Truffert P, Jarreau P-H, Ancel P-Y. Palivizumab administration in preterm infants in France: EPIPAGE-2 cohort study. Arch Pédiatrie. 2018;25:89-94.
14. Torchin H, Charkaluk M, Rousseau J, Marchand-Martin L, Treluyer L, Nuytten A, et al. Full compliance with Respiratory syncytial virus prophylaxis was associated with fewer respiratory-related hospital admissions in preterm children: A cohort study. Acta Paediatr. 2021;110:1633-8.
15. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. PEDIATRICS. 2014;134:e1474-502.
16. Althabe F, Howson CP, Kinney M, Lawn J, World Health Organization. Born too soon: the global action report on preterm birth . 2012  
<http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204%5Fborntoosoon-report.pdf>
17. Rapport de l'Enquête Nationale Périnatale 2016.
18. Colin AA, McEvoy C, Castile RG. Respiratory Morbidity and Lung Function in Preterm Infants of 32 to 36 Weeks' Gestational Age. PEDIATRICS. 2010;126:115-28.
19. Bhandari V. Postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia: Postnatal Inflammation in BPD. Birt Defects Res A Clin Mol Teratol. 2014;100:189-201.
20. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. JAMA Pediatr. 2015;169:230.
21. Chantepie A. Prévention des infections à VRS par le palivizumab (Synagis®) chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale. Recommandations de la Filiale de Cardiologie Pédiatrique de la Société Française de Cardiologie. Arch Pédiatrie. 2004;111402-5.
22. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Vandini S, Silvestri M, et al. Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort. Ital J Pediatr. déc 2015;41(1):40.

23. Sampalis JS, Langley J, Carbonell-Estrany X, Paes B, O'Brien K, Allen U, et al. Development and Validation of a Risk Scoring Tool to Predict Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Premature Infants Born at 33 through 35 Completed Weeks of Gestation. *Med Decis Making*. juill 2008;28(4):471-80.
24. Simon A, Gehrman S, Wagenpfeil G, Wagenpfeil S. Use of Palivizumab in Germany – Report from the German Synagis™ Registry 2009 – 2016. *Klin Pädiatr*. 2018;230:263-9.
25. Recommandation HAS 2019 de la prise en charge des Bronchiolite aigüe
26. 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. *Janv 2011*;15(05).
27. Revised Indications for the Use of Palivizumab and Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn *Pediatrics* 2003;112;1442
28. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *PEDIATRICS*. 1 oct 2006;118(4):1774-93.
29. Committee on Infectious Diseases. Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *PEDIATRICS*. 2009;124:1694-701.
30. Sampalis JS, Langley J, Carbonell-Estrany X, Paes B, O'Brien K, Allen U, et al. Development and Validation of a Risk Scoring Tool to Predict Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Premature Infants Born at 33 through 35 Completed Weeks of Gestation. *Med Decis Making*. 2008;28:471-80.
31. Hall CB, Iwane MK, Staat MA, Poehling KA, Grijalva CG, Szilagyi P. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *N Engl J Med*. 2009;11.
32. Krilov LR, Forbes ML, Goldstein M, Wadhawan R, Stewart DL. Severity and Cost of RSV Hospitalization Among US Preterm Infants Following the 2014 American Academy of Pediatrics Policy Change. *Infect Dis Ther*. 2021;10(S1):27-34.
33. Goldstein M, Philips R, DeVincenzo J, Krilov L, Merritt TA, Yogev R, et al. National

Perinatal Association 2018 Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Clinical Practice Guideline: An Evidence-Based Interdisciplinary Collaboration. *Neonatology Today*. 2017;12(10):1-14.

34. Staebler S, Blake S. Respiratory Syncytial Virus Disease: Immunoprophylaxis Policy Review and Public Health Concerns in Preterm and Young Infants. *Policy Polit Nurs Pract*. 2021;22:41-50.

35. Anderson EJ, DeVincenzo JP, Simões EAF, Krilov LR, Forbes ML, Pannaraj PS, et al. SENTINEL1: Two-Season Study of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Infants Born at 29 to 35 Weeks' Gestational Age Not Receiving Immunoprophylaxis. *Am J Perinatol*. 2020;37:421-9.

36. Krilov LR, Fergie J, Goldstein M, Brannman L. Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics Immunoprophylaxis Policy on the Rate, Severity, and Cost of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2020;37:174-83.

37. AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument Update-2017

38. Chiappini E, Bortone B, Galli L, Martino M de. Guidelines for the symptomatic management of fever in children: systematic review of the literature and quality appraisal with AGREE II. *BMJ Open*. 2017;7:e015404.

39. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique HAS 2013

40. Isaacs D. Should respiratory care in preterm infants include prophylaxis against respiratory syncytial virus? The case against. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14:128-9.

41. Torchin H, Rousseau J, Marchand-Martin L, Truffert P, Jarreau P-H, Ancel P-Y. Palivizumab administration in preterm infants in France: EPIPAGE-2 cohort study. *Arch Pédiatrie*. 2018;25:89-94.

42. Domachowske JB, Anderson EJ, Goldstein M. The Future of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention and Treatment. *Infect Dis Ther*. 2021;10(S1):47-60.

43. Whelan B, Musters E, Murray A, Moore E, Lievaart L, Visser S, et al. Review of the home care programmes for respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in Ireland and The Netherlands. *Drugs Ther Perspect*. 2016;32(3):119-30.



## ANNEXES

### Annexe 1 RECOMMANDATIONS de l'EFCNI

#### 1. Prématurité sans dysplasie bronchopulmonaire

##### Different European guidelines on the use of palivizumab in preterm infants without BPD

Country*	Preterms < 28 wGA (extremely preterm)	Preterms 28 to < 32 wGA (very preterm)	32 to < 37 wGA (moderate to late preterm)
Austria	≤ 12 mCH/< 29 wGA	≤ 6 mCH plus risk factors/ 29 – 32 wGA	≤ 3 mCH plus risk factors/ 33 – 35 wGA
Belgium	Recommended; < 12 mCH	Recommended; < 6 mCH; + > 48 hrs ventilatory support in NICU	Not recommended
Bosnia	<28 +6d < 12 mCH	With 2 or more risk factors at the start of the first RSV season (< 6 mCH)	Not recommended
Bulgaria	≤ 30 wGA + < 12mCH	30-32 wGA + < 6 mCH	Not recommended
Croatia	<28+6d wGA and ≤ 9 mCH	29+0d – 31+6d wGA and ≤ 6 mCH	32+0d – 35+6d wGA and risk factors (birth 3 months before to 2 months after start of RSV season, smokers in household and/or smoking while pregnant, siblings and/or daycare)
Cyprus	< 29+0 wGA in the 1st year of life		Not recommended
Czech Republic	28+6d wGA (or with a birth weight ≤ 1000g) and ≤ 6 mCH	29+0d – 31+6d wGA with weight ≤ 1500g and ≤ 6 mCH	Not recommended
Denmark	Not recommended		
Estonia	< 28+6d wGA and < 12 mCH	29+0d – 32 wGA: only moderate/ severe BPD or CHD < 12 mCH	Only with severe BPD, or CHD < 12 mCH
Finland	< 29+0d wGA and < 12 mCH		Not recommended
France	< 28+6d wGA and < 12 mCH at beginning of RSV season	Between 29+0d and 31+6d wGA and < 6 mCH at the beginning of RSV season	Not recommended
Germany	≤ 28+6d wGA and ≤ 6 mCH at the beginning of RSV season may receive prophylaxis	29+0d – 34+6d wGA and ≤ 6 mCH at the beginning of RSV season with at least 2 of the following risk factors can be considered for prophylaxis: discharge from neonatal ward before or during RSV season, being in day care or having siblings in day care, or severe underlying neurologic disease	
Greece	≤ 28+0d wGA and ≤ 12 mCH at the beginning of RSV season	29+1d wGA – 31+6d wGA and ≤ 6 mCH at the beginning of RSV season	32+0d wGA – 34+6d wGA and ≤ 6 mCH at the beginning of RSV season with ≥ 2 risk factors
Hungary	≤ 6 mCH		Not recommended
Ireland	< 30+0d wGA in the 1st year of life		Not recommended
Italy	< 29 wGA/≤ 12 mCH	29 to < 36 wGA can be considered	
Latvia	≤ 28+6d wGA and ≤ 12 mCH	≥ 29 wGA Not recommended	
Lithuania	≤ 28 wGA until ≤ 12 mCH	28-30 wGA and ≤ 6 mCH	>30 wGA If they have additional risk factors for RSV infection, Palivi- zumab is prescribed ex consilio.
Macedonia	No specific guideline (Palivizumab not available)		

## Different European guidelines on the use of palivizumab in preterm infants without BPD

Country*	Preterms < 28 wGA (extremely preterm)	Preterms 28 to < 32 wGA (very preterm)	32 to < 37 wGA (moderate to late preterm)
Malta	No specific guideline (except if BPD)		
Montenegro	<28+6d wGA: any child without conditions until ≤12 mCH	29-32 + 6d wGA: O2 > 21% longer than 28 days, with 2 or more risk factors at the beginning of the first RSV season (< 6 mCH) (risk factors: discharge in the RSV season, child care attendance or siblings in day care, neurological disease: 2 out of 3 needed)	Doctor's decision on the seriousness of the child's disease: respiratory anomalies, cystic fibrosis, neuromuscular diseases
Netherlands	< 32 wGA and < 6 mCH at start of RSV season		Not recommended
Norway	Not recommended		
Poland	≤ 28+6d wGA and ≤ 12 mCH	29 – 32+6d wGA and ≤ 6 mCH	> 33 wGA not recommended Except all triplets or more ≤35+6d wGA and ≤6 mCH
Portugal	< 28+6d wGA and < 9 mCH	29 – 31+6d wGA and < 3 mCH with mild BPD or 3 – 6 mCH with mild BPD and contagion risk factors	32 – 33+6d wGA if < 46 days mCH with mild BPD or if 46 days – 3 mCH with mild BPD and contagion risk factors
Russia	≤ 28 wGA until ≤ 12 mCH	29 wGA – 32+6d wG and ≤ 6 mCH	33 to 35 wGA who are < 6 mCH
Serbia	< 28+6d wGA and < 12 mCH at beginning of RSV season	Between 29+0d and 31+6d wGA and < 6 mCH at the beginning of RSV season	Not recommended
Slovakia	< 6 mCH	< 6 mCH  Preterm infants < 32 wGA during their hospital stay at ICU who were in contact with another patient with RSV infection	33 to 35 wGA who are < 3 mCH and have at least 1 of the risk factors (listed below) 33 to 35 wGA who are < 6 mCH and have at least 2 of the risk factors (listed below) Risk factors: • Breastfeeding < 2 months • Birth weight <10-th percentile for gestational age or < 1500 g • Neuromuscular disease • History of severe respiratory distress at neonatal period • Discharge during RSV season • Positive family history of wheezing • Cystic fibrosis • Day care of a child at a nursery school • More than 7 persons living together in the household • Multiple pregnancy

## Different European guidelines on the use of palivizumab in preterm infants without BPD

Country*	Preterms < 28 wGA (extremely preterm)	Preterms 28 to < 32 wGA (very preterm)	32 to < 37 wGA (moderate to late preterm)
Slovenia	< 29 wGA and < 12 mCH	29 – 31+6d wGA age/< 6 mCH if sibling < 6 years (preschool)	Not recommended
Spain	≤ 28+6d wGA and ≤ 9 mCH	29+0d – 31+6d wGA and ≤ 6 mCH	32+0d wGA – 34+6d wGA AND age < 10 weeks at beginning of RSV season AND with at least 1 sibling attending school or child-care centre
Sweden	< 26 wGA/≤ 6 mCH	Not recommended	
Switzerland	Not recommended		
Turkey	< 29 wGA/ ≤ 12 mCH	29+0d – 31+6d wGA and ≤ 3 mCH	Not recommended
Ukraine	No specific guideline (Palivizumab not available)		
United Kingdom	Not recommended		

### Abbreviations used (in order of appearance):

<b>wGA</b>	Complete weeks of gestational age
<b>mCH</b>	Months of chronological age at the beginning of RSV season
<b>BPD</b>	Bronchopulmonary dysplasia
<b>CHD</b>	Congenital heart disease/defect
<b>d</b>	days
<b>CF</b>	Cystic fibrosis
<b>HS-CHD</b>	Haemodynamically significant heart disease/defect

## 2. Prématurité avec dysplasie bronchopulmonaire

### Different European guidelines on the use of palivizumab in preterm infants with BPD

Country*	1st year	2nd year
Austria	Treated for BPD in the last 6 months before start of RSV season	
Belgium	Recommended if need for chronic oxygen therapy or ventilatory support	Recommended if need for chronic oxygen therapy or ventilatory support
Bosnia	Preterm infants with BPD in the first RSV season	If they received therapy in the last 6 months (corticosteroids, oxygen, bronchodilators)
Bulgaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• preterm infants <math>\leq 28</math> wGA + <math>&lt; 12</math> mCH</li> <li>• preterm infants 29-35 wGA + <math>&lt; 6</math> mCH</li> <li>• preterm infants <math>\leq 35</math> wGA + <math>&lt; 24</math> mCH if oxygen or bronchodilators or diuretics or corticosteroids are prescribed</li> </ul>	if oxygen or bronchodilators or diuretics or corticosteroids are prescribed
Croatia	$\leq 12$ mCH	Children with high risk (oxygen-dependent and/or medical therapy- e.g. use of bronchodilators) (*)
Cyprus	$< 32+0$ wGA with BPD (defined as requirement of $> 21\%$ oxygen for minimum 28d after birth)	BPD and continue to require medical intervention (supplemental oxygen, chronic corticosteroids or diuretic therapy) during second RSV season (*)
Czech Republic	<p><math>\leq 28</math> wGA;</p> <p>Infants <math>&gt; 28</math> wGA if need for any treatment for BPD/CLD within 6 months before start of RSV season (i.e. oxygen therapy, bronchodilators, corticosteroids, diuretics)</p>	If any treatment for BPD/CLD is prescribed within 6 months before start of RSV season (i.e. oxygen therapy, bronchodilators, corticosteroids, diuretics)
Denmark	$< 32+0$ d wGA with severe BPD and need for oxygen supplementation, CPAP or ventilation at term (40 weeks)	Might be considered after expert assessment (*)
Estonia	<p><math>&lt; 32</math>wGA with BPD</p> <p><math>&gt; 32</math>wGA- if severe BPD</p>	Only to those who receive medical support (inhaled or systemic corticosteroids, bronchodilators, oxygen) within 6 months before beginning of RSV season
Finland	$< 32+0$ d wGA and requirement of $> 21\%$ oxygen for minimum 28d after birth	Only if continued medical support required (chronic corticosteroid therapy, diuretic therapy, or supplemental oxygen) during the 6-month period before the start of the second RSV season
France	$< 24$ mCH at the beginning of RSV season and with BPD treated within 6 months with mechanical ventilation and/or prolonged oxygen therapy and/or continuous drug therapy (corticosteroids, bronchodilators, diuretics)	
Germany	$\leq 24$ mCH at the beginning of RSV season and moderate or severe BPD and treated with oxygen in the last 3 months before RSV season should receive prophylaxis	

## Different European guidelines on the use of palivizumab in preterm infants with BPD

Country*	1st year	2nd year
<b>Greece</b>	≤ 32+0d wGA and ≤ 12 mCH at the beginning of RSV season	≤ 32+0d wGA requiring medical therapy (oxygen, bronchodilators, diuretics or chronic steroids) in the six months preceding the beginning of RSV season
<b>Hungary</b>	< 32 wGA and need for any medication to treat BPD	
<b>Ireland</b>	< 32 wGA with BPD (< 32 wGA and requiring > 21% oxygen for at least 28 days after birth)	Children with BPD who required at least 28 days of supplemental oxygen after birth and require medical intervention for 6 months preceding the RSV season (*)
<b>Italy</b>	All infants with BPD	Children with BPD with persistent need of medical treatment or in whom it is considered appropriate due to the high risk of the patient based on clinical condition.
<b>Latvia</b>	< 32 wGA with BPD / chronic lung disease (≤ 12 mCH)	Not recommended
<b>Lithuania</b>	All	
<b>Macedonia</b>	No specific guideline (Palivizumab not available)	
<b>Malta</b>	<36 wGA with moderate or severe BPD who receive supplemental oxygen or respiratory support Children < 2 years requiring treatment for bronchopulmonary dysplasia within the last 6 months (*)	
<b>Montenegro</b>	CLD/BPD	Children < 2 years of age with BPD / chronic lung disease who have been treated (continuous corticosteroids, O <sub>2</sub> , bronchodilators and/or diuretics) in the last 6 months
<b>Netherlands</b>	Prematures with BPD (28 days > 21% FiO <sub>2</sub> ) who are treated for BPD in the 6 months before start of RSV season or infants with other severe pulmonary problems (e.g. CF or autoimmune disease) should be considered for prophylaxis	Ex-prematures with BPD who are treated for BPD in the 6 months before start of RSV season may be considered for prophylaxis
<b>Norway</b>	< 32 wGA and BPD (defined as oxygen need at 36 w), if discharge from hospital in winter season, or 3 months before winter season	Only if oxygen at home, or severe recurrent airway infection
<b>Poland</b>	Recommended for children of all gestational ages < 12 mCH	Not recommended

## Different European guidelines on the use of palivizumab in preterm infants with BPD

Country*	1st year	2nd year
<b>Portugal</b>	All Infants with severe / moderate BPD (for mild BPD depending on wGA and mCH, see table above)	Moderate or severe BPD and treated with oxygen in the last 6 months before RSV season
<b>Russia</b>	< 24 mCH with BPD who received therapy (corticosteroids, oxygen, bronchodilators) in the last 6 months before beginning of RSV season	
<b>Serbia</b>	All infants with BPD	Infants who required medical therapy (oxygen, bronchodilators, diuretics or chronic steroids) in the six months preceding the beginning of RSV season
<b>Slovakia</b>	Infants with BPD requiring treatment (inhaled or systemic corticosteroids, oxygen, bronchodilators) in the last 6 months before beginning of RSV season	
<b>Slovenia</b>	If treated in the last 6 months before beginning of RSV season	Not recommended (except for children with severe BPD on home ventilator support)
<b>Spain</b>	All infants with BPD	Children with BPD with persistent need of medical treatment or in whom it is considered appropriate due to the high risk of the patient based on clinical condition.
<b>Sweden</b>	Continued oxygen therapy, or oxygen therapy that was discontinued < 6 months before RSV season	Prophylaxis can be considered in severe BPD
<b>Switzerland</b>	Severe BPD: recommended Moderate BPD: individual indication Mild BPD: not recommended	Not recommended
<b>Turkey</b>	All preterm infants with BPD (< 32 0/7 wGA who required supplemental oxygen therapy at least 28 days > 21% FiO <sub>2</sub> )	Ex-premature infants with BPD who require medical therapy including oxygen, bronchodilators or diuretics in the last 6 months before the start of RSV season.
<b>Ukraine</b>	No specific guideline (Palivizumab not available)	
<b>United Kingdom</b>	Infants with moderate and severe BPD and: ≤ 24+0d wGA and ≤ 9 mCH ≤ 28+0d wGA and ≤ 6 mCH ≤ 32+0d wGA and ≤ 3 mCH ≤ 34+0d wGA and ≤ 1.5 mCH	

### 3. Nourrissons avec cardiopathie hémodynamiquement significative

#### Different European guidelines on the use of palivizumab in infants with CHD

Country*	1st year	2nd year
<b>Austria</b>	HS-CHD (if awaiting corrective surgery or transplantation possible for more than 24 months), pulmonary hypertension, cardiomyopathy (not haemodynamically significant CHD excluded)	
<b>Belgium</b>	Indication has to be confirmed by a pediatric cardiologist. Recommended if: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 2 years CH + HS-CHD               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ During the period waiting for surgical intervention</li> <li>◦ During the month of surgical intervention</li> </ul> </li> <li>• During RSV season + at least one of the following criteria:               <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ CHD</li> <li>◦ SaO<sub>2</sub> &lt; 90 %</li> <li>◦ Pulmonary arterial hypertension</li> </ul> </li> </ul>	
<b>Bosnia</b>	HS-CHD	< 24 mCH in patients with cyanotic or acyanotic CHD with haemodynamic instability, (with uncorrected or palliated cyanotic and non-cyanotic CHD with pulmonary hypertension; need for medicines for congestive heart failure, children listed for heart transplantation)
<b>Bulgaria</b>	Specific diagnoses with CHD with left to right shunt, Complex CHD, Obstructive CHD: If the children with these diagnoses have at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• circulatory insufficiency grade III IV</li> <li>• waiting for operation or operated but with complications</li> <li>• need for medical treatment</li> <li>• Pulmonary hypertension &gt; 25mm Hg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• previous course of palivizumab</li> <li>• treatment with medications in the previous 6 months</li> </ul>
<b>Croatia</b>	≤ 12 mCH with HS-CHD	< 24 mCH in patients with cyanotic or acyanotic CHD with haemodynamic instability (with uncorrected or palliated cyanotic and non-cyanotic CHD with pulmonary hypertension; need for medicines for congestive heart failure, children listed for heart transplantation)

## Different European guidelines on the use of palivizumab in infants with CHD

Country*	1st year	2nd year
<b>Cyprus</b>	For certain infants with HS-CHD (consultation of cardiologist)	Not recommended
<b>Czech Republic</b>	HS-CHD (with single-ventricular circulation or with severe hypoxemia or with heart failure - significant left to right shunt indicated for surgery or dilated cardiomyopathy or with severe pulmonary hypertension or after heart transplant)	
<b>Denmark</b>	Recommended for cyanotic CHD or HS-CHD	May be indicated in rare cases
<b>Estonia</b>	HS-CHD	Only if severe HS-CHD
<b>Finland</b>	HS-CHD (especially infants with acyanotic heart disease who are receiving medication to control congestive heart failure and will require cardiac surgical procedures or infants with moderate to severe pulmonary hypertension)	Not recommended
<b>France</b>	< 24 mCH at the beginning of RSV season and with HS-CHD	
<b>Germany</b>	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>≤ 6 mCH at the beginning of RSV season: Infants with HS-CHD (mostly defects requiring surgery in combination with pulmonary hypertension, pulmonary venous congestion or cyanosis) or severe CHD requiring medical treatment should be given prophylaxis</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>6 – 12 mCH at the beginning of RSV season: Infants with HS-CHD (mostly defects requiring surgery in combination with pulmonary hypertension, pulmonary venous congestion or cyanosis) or severe CHD requiring medical treatment may be given prophylaxis</p> </div> </div>	Not recommended
<b>Greece</b>	<p>Infants ≤ 12 mCH with HS-CHD at the beginning of RSV season (infants with non-cyanotic CHD on therapy for congestive heart failure and scheduled for surgery); infants ≤ 12 mCH with moderate to severe pulmonary hypertension at the beginning of the epidemic season; infants ≤ 12 mCH suffering from congestive cardiomyopathy on treatment at the beginning of the epidemic season</p> <p>Infants with surgically repaired CHD who continue to need therapy for congestive heart failure; infants with cyanotic CHD prior to the surgical procedure or after a palliative procedure, on indication of the paediatric cardiologist based on the haemodynamic status of the patient</p>	
<b>Hungary</b>	HS-CHD	HS-CHD
<b>Ireland</b>	Certain infants with HS-CHD, specifically those with acyanotic CHD requiring medication for congestive cardiac failure and/or moderate to severe pulmonary hypertension, infants with cyanotic CHD	Not recommended
<b>Italy</b>	HS-CHD awaiting corrective surgery or transplantation, pulmonary hypertension, cardiomyopathy; cyanotic infants after corrective surgery (Exclusion: not hemodynamically significant defects at the heart and central blood vessels)	Infants with heart transplant during RSV season can receive prophylaxis (Exclusion: not hemodynamically significant defects at the heart and central blood vessels)

## Different European guidelines on the use of palivizumab in infants with CHD

Country*	1st year	2nd year
<b>Latvia</b>	Recommended for premature child with acyanotic HS-CHD OR a child with acyanotic or cyanotic CHD with serious comorbidities, usually with multiple organ involvement ( $\leq 12$ mCH)	Not recommended
<b>Lithuania</b>	All CHD if cardiologists prescribe	
<b>Macedonia</b>	No specific guideline (Palivizumab not available)	
<b>Malta</b>	Children < 2 years with HS-CHD; Children with cyanotic or acyanotic CHD plus significant co-morbidities Acyanotic HS-CHD with one of the following age criteria: $\leq 24+0d$ wGA and $<9$ mCH; $24+1d - 28+0d$ wGA and $< 6$ mCH; $28+1d - 32+0d$ wGA and $<3$ mCH; $32+1d - 34+0d$ wGA and $<1,5$ mCH.	
<b>Montenegro</b>	HS-CDH $\leq 12$ mCH	Not recommended
<b>Netherlands</b>	Infants with HS-CHD	Infants with severe HS-CHD may be considered for prophylaxis
<b>Norway</b>	HS-CHD, palliative heart shunt and moderate or serious Persistent Pulmonary Hypertension (PPHN)	
<b>Poland</b>	HS-CHD	Not recommended
<b>Portugal</b>	All Infants with $< 24$ mCH if they have CHD, HS-CHD, Neuromuscular disease (NMD), Chronic pulmonary disease (CPD), Pulmonary Hypertension (PHT), Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH), Severe Combined Immunodeficiency (SCI), Pharmacological Immunodepression (PID), AIDS	
<b>Russia</b>	HS-CHD, not operated or partially corrected, regardless of wGA, in the presence of: <ul style="list-style-type: none"> <li>• functional class II-IV heart failure (NYHA), requiring medical treatment</li> <li>• moderate or severe pulmonary hypertension (pulmonary artery pressure <math>\geq 40</math> mm Hg according to echocardiography results)</li> </ul>	
<b>Serbia</b>	HS-CHD	Not recommended
<b>Slovakia</b>	HS-CHD	
<b>Slovenia</b>	HS-CHD, pulmonary hypertension or cardiomyopathy	HS-CHD (until complete surgical correction)
<b>Spain</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CHD: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Non corrected, Haemodynamically significant</li> <li>b. Partially corrected (palliative intervention), Haemodynamically significant</li> <li>c. Residual lesions post-correction, Haemodynamically significant</li> <li>d. Corrected with severe pulmonary complications, mechanical ventilation prolonged</li> <li>e. Corrected, post Cardiopulmonary bypass (CPB), in the early postoperative period, Haemodynamically significant</li> </ol> </li> <li>2. Pulmonary Hypertension: primary or secondary, moderate to severe</li> <li>3. Cardiomyopathies, with medical treatment</li> <li>4. Arrhythmia: severe, recurrent Haemodynamically significant or with chronic pluri- medication</li> <li>5. Heart transplant postop or in waiting list.</li> <li>6. Other CHD not included previously, associated to Down Syndrome, 22q11 del, or immunodeficiency</li> </ol>	

## Different European guidelines on the use of palivizumab in infants with CHD

Country*	1st year	2nd year
<b>Sweden</b>	HS-CHD, pulmonary hypertension, cardiomyopathy (Exclusion: CHD that has been corrected or does not require surgery)	Complicated/palliated CHD can receive prophylaxis (Exclusion: CHD that has been corrected or does not require surgery)
<b>Switzerland</b>	HS-CHD can be indicated	Not recommended
<b>Turkey</b>	HS-CHD and < 24 mCH Infants with cardiomyopathy < 12 mCH that require medical treatment Infants with surgically repaired CHD who continue to need therapy for congestive heart failure and <12 mCH Infants waiting for transplantation or infants with heart transplant < 12 months of age	Infants with HS-CHD and < 24 mCH
<b>Ukraine</b>	No specific guideline (Palivizumab not available)	
<b>United Kingdom</b>	Acyanotic CHD and ≤ 26+0d wGA, ≤6 mCH ≤ 28+0d wGA, ≤ 3 mCH ≤ 30+0d wGA, ≤ 3 mCH ≤ 32+0d wGA, ≤ 1.5 mCH Cyanotic and acyanotic infants with significant comorbidities	Not recommended

## \* Guidelines by countries:

<b>Austria</b>	Austrian Society of Children's and Adolescents' Health (ÖGKJ), 2008
<b>Belgium</b>	Belgian Society for Neonatology, National Institute for Sickness and Disability Insurance (RIZIV), 2006
<b>Bosnia</b>	Neonatal Society in Bosnia and Herzegovina, 2016
<b>Bulgaria</b>	Bulgarian Neonatology Society
<b>Croatia</b>	Croatian RSV Working Group, Croatian Paediatric Society , Croatian Society for Neonatology and Neonatal Intensive Medicine
<b>Cyprus</b>	Cyprus Society of Perinatal Medicine
<b>Czech Republic</b>	Czech Neonatology Society, 2014, Czech Society of Paediatric Cardiology (for CHD), 2009, Czech Society of Paediatric Pulmonology (for special populations), 2018
<b>Denmark</b>	Danish Neonatology Society, 2018
<b>Estonia</b>	Estonian Paediatric Association
<b>Finland</b>	AAP guideline 2014 is used (information provided by Oulu University Hospital)
<b>France</b>	French Neonatal Society (SFN), 2007
<b>Germany</b>	German Society of Paediatric Infectious Diseases (DGPI), 2018
<b>Greece</b>	Hellenic Neonatal Society
<b>Hungary</b>	Hungarian Society of Perinatology, Ministry of Human Resources, 2013
<b>Ireland</b>	Irish Neonatal Society, Neonatal Clinical Advisory Group of the Royal College of Physicians of Ireland
<b>Italy</b>	Italian Society of Neonatology (SIN), 2015
<b>Latvia</b>	Latvian Society of Neonatology, Latvian Paediatric Association, 2015
<b>Lithuania</b>	Lithuanian Neonatology Association
<b>Macedonia</b>	No guideline, palivizumab not available (confirmed by University Hospital Skopje)
<b>Malta</b>	Palivizumab Committee of Mater Dei Hospital, Malta, 2018
<b>Montenegro</b>	(Confirmed by) Institute of Children's Disease
<b>Netherlands</b>	Dutch Society of Paediatrics (NVK), 2005
<b>Norway</b>	Norwegian Pediatric Association ("Norsk barnelegeforening"), 2014
<b>Poland</b>	Polish Neonatal Society
<b>Portugal</b>	Portugese Society of Neonatology, Associação Portuguesa de Enfermagem Pediátrica e Neonatal, General Directorate of Health, 2015
<b>Russia</b>	The Union of Paediatricians of Russia, 2015
<b>Serbia</b>	Institute of Public Health and Ministry of Health, in cooperation with Serbian Perinatal and Neonatal Society, 2018
<b>Slovakia</b>	Slovak Paediatric Society, Ministry of Health in cooperation with the Pediatric Neonatal Society, 2013
<b>Slovenia</b>	Slovene Paediatric Association, Advisory Group of the Slovene Ministry of Health, 2005
<b>Spain</b>	Spanish National Society of Neonatology, 2019
<b>Sweden</b>	Swedish Medical Products Agency, 2015
<b>Switzerland</b>	Swiss Society of Neonatology
<b>Turkey</b>	Turkish Neonatal Society, 2018
<b>Ukraine</b>	No guideline, palivizumab not available (confirmed by Association of Neonatologists of Ukraine)
<b>UK</b>	British Association of Perinatal Medicine (BAPM), UK Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI), UK National Health Service (NHS), 2015
<b>Macedonia</b>	No guideline, palivizumab not available (confirmed by University Hospital Skopje)

## Annexe 2- Fiche pratique de l'HAS 2019

Fiche pratique			
1 <sup>er</sup> épisode de Bronchiolite aiguë (< 12 mois)			
Check List	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Critères de vulnérabilité</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Age corrigé &lt; 2 mois, prématurité &lt;36 SA</li> <li>▪ Comorbidités</li> </ul> </li> <li>cardiopathie congénitale avec shunt, pathologie pulmonaire chronique dont dysplasie broncho-pulmonaire, pathologie neuromusculaire, déficit immunitaire, polyhandicap</li> <li>▪ Critères d'environnement</li> <li>▪ Contexte socio-économique</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Etat général/comportement/hypotonie</b></li> <li>✓ <b>Fréquence respiratoire sur 1 minute (FR), fréquence cardiaque</b></li> <li>✓ <b>Pauses respiratoires</b></li> <li>✓ <b>Signes de lutte respiratoires</b></li> <li>✓ <b>SpO2 ou cyanose</b></li> <li>✓ <b>Alimentation &lt; ou &gt; 50% des ingesta</b></li> </ul>		
Forme	Légère	Modérée	Grave
État général altéré (dont comportement)	Non	Non	Oui
Fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute)	< 60/min	60-69/min	≥ 70/min ou < 30/min ou respiration superficielle ou bradypnée (<30/min) ou apnée
Fréquence cardiaque (>180/min ou <80/min)	Non	Non	Oui
Utilisation des muscles accessoires	Absente ou légère	Modérée	Intense
SpO2% à l'éveil en air ambiant	> 92%	90% < SpO2% ≤ 92%	≤ 90% ou cyanose
Alimentation*	>50%	< 50% sur 3 prises consécutives	Réduction importante ou refus
	*(à évaluer par rapport aux apports habituels : allaitement maternel et/ou artificiel et/ou diversification)		
Interprétation	Les formes légères sont définies par la <b>présence de tous les critères</b>	Les formes modérées sont définies par la <b>présence d'au moins un des critères</b> (non retrouvées dans les formes graves)	Les formes graves sont définies par la <b>présence d'au moins un des critères graves</b>
Prise en charge initiale			
Examens complémentaires	Aucun de manière systématique	Aucun de manière systématique	Peuvent se discuter : Radiographies de thorax, mesure de la capnie, ionogramme sang, NFS
Orientation (domicile, hospitalisation, USI réanimation)	Retour au domicile avec conseils de surveillance	Hospitalisation si : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ SpO2 &lt;92% (indication oxygène)</li> <li>▪ Support nutritionnel nécessaire</li> <li>▪ Age &lt; 2 mois</li> <li>▪ Conditions ne permettant pas le retour à domicile</li> </ul> Hospitalisation à discuter si critères de vulnérabilité ou d'environnement	Hospitalisation systématique Hospitalisation USI / réanimation si : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Apnée(s)</li> <li>▪ Épuisement respiratoire,, capnie (&gt;46-50 mmHg), pH (&lt; 7,34)</li> <li>▪ Augmentation rapide des besoins en oxygène</li> </ul>
Oxygène	Non indiqué	Si SpO2 <92% Objectif SpO2 > 90% sommeil et 92% à l'éveil	Si SpO2 <94% à l'éveil Objectif SpO2 > 90% sommeil et >94% à l'éveil

**AUTEUR : Nom : GOUTNER**

**Prénom : Marine**

**Date de soutenance : Mercredi 29 Mars à 16h**

**Titre de la thèse : Immunoprophylaxie par le Palivizumab (Synagis®) : vers un consensus des pratiques ? Revue systématique de la littérature**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement : Pédiatrie**

**DES + spécialité : Pédiatrie**

**Mots-clés : Prématurité, Palivizumab, Synagis, VRS, dysplasie bronchopulmonaire.**

**Contexte :** Le virus respiratoire syncytial (VRS) est la première cause d'infection respiratoire chez le nourrisson. L'immunoprophylaxie par le Synagis® est actuellement la seule intervention autorisée en France chez ces populations à risque. Son utilisation n'est pas consensuelle et fait l'objet d'une controverse à l'échelle internationale. Ce travail vise à faire une mise au point sur le rationnel de l'utilisation du Synagis® dans le but d'ajuster nos pratiques de service.

**Méthode :** La première partie de ce travail fait un état des lieux des recommandations internationales. La seconde partie analyse l'évolution des guidelines de l'American Academy of Pediatrics (AAP) vers une politique plus restrictive pour en comprendre les justifications et en évaluer les conséquences. La dernière étape de ce travail apporte des données épidémiologiques récentes sur la charge hospitalière liée au VRS en réanimation et unité de surveillance continue (USC) pédiatrique au CHRU de Lille.

**Résultats :** Il existe une grande hétérogénéité des recommandations internationales. L'absence de consensus européen repose sur une insuffisance d'arguments scientifiques de haut niveau de preuve et une considération différente du rapport coût efficacité. Seuls deux essais contrôlés randomisés ont évalué l'efficacité du Synagis®. L'évolution des recommandations de l'AAP ne repose que sur des avis d'experts. Trente-huit nourrissons âgés de moins de 24 mois présentant un facteur de risque telle que la prématurité, la DBP ou une CHDS étaient admis en USC ou réanimation pédiatrique pour une bronchiolite à VRS sur la période du 01 Janvier 2015 au 01 Janvier 2020. Parmi les enfants inclus, 24% étaient nés à un terme <29SA, 21% entre 32 et 35SA et 55% avait un AG entre 35SA et 36SA+6. Au total, 23% présentaient une DBP dont 44% était considérée comme sévère.

**Conclusion :** En l'état actuel des données de la littérature, l'utilisation du Synagis® repose sur peu d'arguments scientifiques de haut niveau de preuve. Le choix de l'indication du Synagis® devrait être laissé à l'appréciation du clinicien après une évaluation individuelle d'une balance coût /efficacité.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT

**Assesseurs :** Madame le Docteur Marie-Eve EDUN RENARD, Madame le Docteur Sophie GAUTIER, Madame le Docteur Alexandra NUYTTEN

**Directeur de thèse :** Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT