



**HAL**  
open science

# Evaluation des pratiques d'utilisation du Palivizumab (SYNAGIS®) en France. Implication des réseaux de santé en périnatalité

Charlotte Petriat

► **To cite this version:**

Charlotte Petriat. Evaluation des pratiques d'utilisation du Palivizumab (SYNAGIS®) en France. Implication des réseaux de santé en périnatalité . Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01245820

**HAL Id: dumas-01245820**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01245820v1>**

Submitted on 17 Dec 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE  
PRESENTEE POUR OBTENIR LE GRADE DE  
**DOCTEUR EN MEDECINE**  
D.E.S PEDIATRIE

PAR

PETRIAT Charlotte  
Née le 20 Juin 1987 à ORTHEZ (64)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de médecine de Bordeaux le  
16 Octobre 2015

**Evaluation des pratiques d'utilisation du Palivizumab  
(SYNAGIS®) en France.  
Implication des réseaux de santé en périnatalité.**

Sous la direction de : Mr le Dr Olivier TANDONNET

Membres du jury :

Mr le Professeur FAYON Michael, Président.

Mr le Professeur GOUYON Jean Bernard, Rapporteur.

Mme le Professeur LAFON Marie-Edith, Professeur des Universités Praticien Hospitalier.

Mme le Docteur JOLY Laurence, Praticien hospitalier.

Mr le Docteur CASTELLA Clément, Praticien hospitalier.

Mme le Docteur CRAMAREGEAS Sophie, Chef de Clinique Assistant.

Mr le Docteur TANDONNET Olivier, Praticien hospitalier.

## Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

### **Au directeur de thèse et membre du jury,**

Monsieur le Dr Olivier TANDONNET

Pédiatre au CHU de Bordeaux, Praticien Hospitalier.

Ta patience et tes conseils m'ont guidée tout au long de la thèse. Merci de m'avoir soutenue et aidée jusqu'au bout. Tu as su m'apprendre et me donner goût à la pratique de la néonatalogie, je conserverai d'excellents souvenirs de ce semestre au sein de cette équipe.

### **Au président du jury,**

Monsieur le Professeur Michael FAYON

Pédiatre au CHU de Bordeaux, Professeur des Universités Praticien Hospitalier.

Grâce à votre pédagogie, j'ai appris une rigueur et approche scientifique dans la pratique de la médecine.

Merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

### **Au rapporteur de thèse et membre du jury,**

Monsieur le Professeur Jean-Bernard GOUYON

Pédiatre au CHU de la réunion, Professeur des Universités Praticien Hospitalier.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être le rapporteur de cette thèse et de faire partie du jury. Je vous remercie de vos remarques pertinentes et constructives à l'élaboration de la thèse.

### **Aux membres du Jury**

Madame le professeur Marie-Edith LAFON,

Biologiste en Virologie, Professeur des Universités Praticien Hospitalier.

J'ai eu le plaisir d'assister à vos cours durant mes études, je suis honorée de pouvoir vous compter parmi les membres du jury.

Madame le Docteur Laurence JOLY,

Pédiatre au CHU de Bordeaux, Praticien Hospitalier.

Merci pour ton dynamisme et ton soutien, j'ai beaucoup apprécié les quelques moments où j'ai pu travailler à tes côtés durant mon internat.

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Monsieur le Docteur Clément CASTELLA,  
Pédiatre au CHU de Bordeaux, Praticien Hospitalier.

Je suis très heureuse de pouvoir te compter parmi les membres du jury, merci d'avoir accepté d'en faire partie.

Madame le Docteur Sophie CRAMAREGEAS,  
Pédiatre au CHU de Bordeaux, Chef de Clinique Assistant.

Membre du jury mais aussi amie, merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.  
Merci pour les moments de « coaching » moral tout au long de cet internat.

### **A mes proches,**

A mes parents qui m'ont toujours soutenue dans les bons comme dans les mauvais moments, merci de m'avoir supportée durant toutes ces années. Je ne sais pas si je saurais vous montrer un jour à quel point je suis reconnaissante de tout ce que vous avez fait pour moi.

A mon super frère expatrié, merci pour ta calme lors de mon apprentissage de Word. Tu nous manque beaucoup (même tes blagues), j'espère que tu reviendras bientôt dans le Sud-Ouest, ils sont nuls les p'tits suisses...

A ma petite sœur chérie qui malgré la différence d'âge sait parfaitement prendre soin de sa grande sœur, je suis sûre que ton perfectionnisme et ton caractère entier te permettront d'exceller dans ta vie future.

A mes grands-parents Jean et Mireille toujours en forme et présents quoi qu'il arrive, merci de votre amour. Une pensée toujours émue pour ma grand-mère Simone qui aurait sûrement été très fière et « surprise » si elle était encore là.

A Lisa, quelque part plus qu'une cousine, une grande sœur qui m'a épaulé depuis la 1<sup>ère</sup> année (repas au franchouillard), jusqu'à la thèse et sa relecture en catastrophe, merci !

Au reste de la famille : Fafou, Robert, Raphael, Marie-France, Philippe, Luc, Paula, Marie-Jo, Hugues, Samuel, Alexis, Arthur, Stéphane, Valérie, Théo et Emma, je suis fière de faire partie de cette famille qui a des valeurs et le sens de la fête.

A mon autre famille, mes 6 sœurs, mes 6 âmes sœurs...mes gomettes. Il n'y a pas de mots pour décrire ce lien qui nous lie depuis tant d'années, avec vous c'est à la vie à la mort...Julie, Maider, Val, Kékile, Aurélie et Audrey jamais je n'aurais passé d'aussi bonnes années sans vous !

A Floriane, mon amie de tout temps que la distance n'arrive pas éloigner.

A mes amies des années médecine, Claire et Sonia avec qui je partage tant de bons souvenirs : cours, examens, concours, stress...soirées, shopping, plages, fou-rires et papouilles. A Guillaume, Julian, Francis et Antoine, tout plein de bons moments avec vous durant ces années.

A mes colocs des années passées Marlène, Fanny et Delphine aussi géniales à Bayonne qu'à Pau.

A mes co-internes et ma promo de folie : Mélanie, François, Marion H, Marie A, Marie D, Jeanne, Gaëlle, Anne-Laure, Noémie, Marine, Barbara, Nora, Sandra, (re) Sophie, Marion F, Aseel, Claire... des superbes années d'internat à vos côtés !

A toutes les équipes médicales et paramédicales des différents stages : 6°D, Néonatalogie, Réanimation, 5°A, Urgences Pédiatriques, Pau et Bayonne.

Une pensée particulière à l'équipe du 6<sup>ème</sup> C qui m'a particulièrement soutenue tout au long de ce dernier semestre : Fred et son humour, Caroline et Marie qui ont fait un super travail de coaching mental et d'encouragement, Jean Michel et sa gentillesse...

Bien entendu, la Best CCA Ever...Chef Pestoil, pilier de ce semestre de folie par l'alliance d'humour, coaching, encouragement et gentillesse !

A mes pauvres co-internes de ce semestre Tom et Léa qui ont su avec beaucoup de patience et bonne humeur me supporter tout le long.

En enfin, à mon amie Céline Belleau qui est juste magique ! Merci pour ta bonne humeur, ton caractère, nos fou-rires, nos débriefings...Cet internat et ce dernier semestre n'auraient jamais été aussi drôles sans toi !

## Table des matières

I)	INTRODUCTION .....	12
1.	LA PREMATURITE EN FRANCE .....	12
1.1	Evolution de la prise en charge de la prématurité en France. ....	12
1.2	Fragilité respiratoire de l'enfant prématuré. ....	13
1.3	Protection des voies respiratoires, stratégie du cocooning.....	16
2.	LE VRS, UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE .....	17
2.1	Epidémiologie des infections à Virus Respiratoire Syncytial (VRS). ....	17
2.2	La prématurité, facteur de risque d'infection sévère à VRS. ....	19
2.3	Recommandations thérapeutiques existantes. ....	20
3.	PLACE DU PALIVIZUMAB .....	22
3.1	Physiopathologie du VRS/mode d'action Palivizumab. ....	22
3.2	Modalité d'administration du Palivizumab. ....	22
3.3	Efficacité et tolérance. ....	23
3.4	Palivizumab en néonatalogie : des recommandations différentes. ....	27
4.	RESEAU DE SANTE EN PERINATALITE .....	32
5.	PROBLEMATIQUE DE L'ETUDE. ....	32
II)	MATERIEL ET METHODES. ....	34
1.	OBJECTIF DE L'ENQUETE. ....	34
2.	TYPE D'ENQUETE. ....	34
3.	MODE DE SELECTION DES CENTRES DE NEONATOLOGIE. ....	34
4.	OUTILS DE L'ENQUETE. ....	34
5.	MODALITES PRATIQUES. ....	35
6.	DUREE DE L'ENQUETE. ....	36
7.	RECUEIL ET ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES. ....	36
III)	RESULTATS.....	38
1.	ANALYSE DESCRIPTIVE DES RESULTATS .....	38
1.1	Centres participants. ....	38
1.2	Connaissance du réseau de santé en périnatalité et de ses recommandations. ....	40
1.3	Modalités pratiques de prescription. ....	41
1.4	Mise en situation de prescription. ....	44
1.5	Arguments incitant / dissuadant la prescription du Palivizumab. ....	49
1.6	Facteurs environnementaux et pathologies conditionnant potentiellement la prescription. ....	51
1.7	Mesures préventives délivrées. ....	53
2.	ANALYSE COMPARATIVE : INFLUENCE DU RESEAU DE SANTE EN	

PERINATALITE .....	54
2.1 Description des échantillons étudiés .....	54
2.2 Comparaison de l'homogénéité du choix des recommandations appliquées.....	54
2.3 Comparaison de l'homogénéité des réponses aux mises en situation. ....	55
2.4 Comparaison de l'homogénéité des réponses aux mesures préventives délivrées. ....	56
IV) DISCUSSION .....	57
V) CONCLUSION .....	71
VI) BIBLIOGRAPHIE .....	72



## **Table des illustrations**

Figure 1: Thompson A, Bhandari V. Pulmonary « Biomarkers of Bronchopulmonary Dysplasia » .....	14
Figure 2: Niveau Ig G sérique à la naissance : prématurés et enfants à terme.....	20
Figure 3: Recommandations enfants âgés de moins de 6 mois .....	30
Figure 6: Types des centres hospitaliers participants. ....	39
Figure 7: Connaissance de l'existence de recommandations concernant le Palivizumab émises par le réseau. ....	40
Figure 8: Choix des recommandations appliquées.....	41
Figure 9: Modes d'inclusion. ....	42
Figure 10: Lieu d'administration du Palivizumab. ....	43
Figure 11: Mises en situation de prescriptions pour les enfants âgés de moins de 6 mois. ....	45
Figure 12: Mises en situation de prescriptions pour les enfants âgés de moins de 6 mois et plus d'un an. ....	47
Figure 13 : Mises en situation de prescriptions pour les enfants âgés de plus d'un an et moins de deux ans.....	48
Figure 15: Arguments dissuadant la prescription de Palivizumab. ....	50
Figure 16: Facteurs environnementaux influençant la prescription de Palivizumab. ....	51
Figure 17: Pathologies associées influençant la prescription de Palivizumab. ....	52
Figure 18: Mesures préventives délivrées. ....	53
Tableau 1: Comparaison de l'homogénéité des réponses aux mises en situation. ....	55

## **Table des annexes :**

**ANNEXE 1** : Test de Walsh

**ANNEXE 2** : Questionnaire en ligne

**ANNEXE 3** : Synopsis de l'étude

**ANNEXE 4** : Liste des centres participants

**ANNEXE 5** : Tableau de contingence de choix des recommandations appliquées

**ANNEXE 6** : Tableau de contingence mesures préventives délivrées.

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

AG : Age Gestationnel.

SA : Semaine d'Aménorrhée.

RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin.

SFN : Société Française de Néonatalogie.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

AAP : American Academy of Pediatrics.

DBP : Dysplasie Broncho-Pulmonaire.

CT : Commission de Transparence.

HAS : Haute Autorité de Santé.

VRS : Virus Respiratoire Syncytial.

IVRI : Infection de Voies Respiratoires Inférieures.

DBP à J28 : Dysplasie broncho-pulmonaire au 28<sup>ème</sup> jour de vie.

DBP à 36 SA : Dysplasie broncho-pulmonaire 36<sup>ème</sup> SA.

IG : Immunoglobuline.

## RESUME

**Introduction :** Il existe une augmentation du nombre d'enfants nés avant terme. Ceux-ci présentent une fragilité respiratoire les exposant à une morbi-mortalité liée aux infections à VRS importante. Les indications du Palivizumab diffèrent en France entre l'Autorisation de Mise sur le Marché, les recommandations de la Société Française de Néonatalogie et la Commission de Transparence de l'Haute Autorité de Santé. L'objectif de cette étude est de réaliser un état des lieux de la prescription du Palivizumab en France en 2015 et d'essayer de déterminer le rôle éventuel des réseaux de santé en périnatalité dans celle-ci.

**Méthode :** Nous avons effectué une enquête nationale descriptive multicentrique réalisée à travers un questionnaire informatisé envoyé par mail à un médecin référent de chaque centre de néonatalogie entre les mois de Mai et Août 2015. L'influence du réseau a été évaluée en comparant l'homogénéité des réponses entre les centres au sein de réseaux émettant des recommandations et ceux issus de réseaux n'en émettant pas.

**Résultats :** Quatre-vingt-dix-huit centres ont participé à l'enquête soit un taux national de participation de 40%. Soixante-sept pourcent des centres déclarent suivre les recommandations de la SFN. En pratique, elles ne sont respectées que dans 12 à 45% des mises en situation. La mise en place d'une prophylaxie par Palivizumab est plus homogène lorsque les recommandations des sociétés savantes sont identiques : enfants âgés de moins de 6 mois nés à un terme <29 SA, 91% des centres incluent tous les enfants. Lorsque les âges gestationnels et réels sont plus importants d'autres facteurs viennent influencer la prescription. Soixante-cinq pourcents des centres prennent en compte la présence d'une dysplasie bronchopulmonaire soit à 28Jours de vie soit à 36 SA d'âge corrigé. L'instauration d'une prophylaxie est conditionnée par une DBP à J28 pour 20% des centres, une DBP à 36SA pour 20% et un protocole local pour 25%. Des facteurs environnementaux (fratrie, mode de garde en collectivité, tabagisme passif) influencent jusqu'à 70% des centres hospitaliers interrogés. Des pathologies comme la mucoviscidose, les malformations pulmonaires, les hernies diaphragmatiques font l'objet de prescription hors AMM pour 94% des centres. L'influence de recommandations par un réseau n'est pas mise en évidence sur un échantillon de 34 centres appartenant à 5 réseaux du Grand Ouest.

**Conclusion :** Cette enquête met en évidence des variations importante dans la prescription de la prophylaxie par Palivizumab provenant probablement de recommandations divergentes mais aussi des définitions de la dysplasie broncho-pulmonaire. Les facteurs

environnementaux ont un rôle important pour les centres prescripteurs qui n'apparaît pas dans les recommandations actuelles.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** There is an increase in preterm infants. These have respiratory weakness exposing them to morbidity and mortality from major RSV infections. The Palivizumab's indications differ between France Authorisation on the Market, the recommendations of the French Society of Neonatology and Transparency Committee of the National Health Authority. The aims of this study is to make an inventory of Palivizumab prescription in France in 2015 and try to determine the possible role of perinatal health networks in it.

**Method:** We performed a descriptive multicenter national survey through a computerized questionnaire mailed to a referent physician of each neonatology center between the months of May and August 2015. The influence of the network was evaluated by comparing the homogeneity of the answers between the centers within networks issuing recommendations and those from networks which do not emit.

**Results:** 98 centers participated in the survey giving a national involvement rate of 40%. Sixty-seven percent of centers declare follow the recommendations of the SFN. In practice, they are not observed that in 12-45% of scenarios. The establishment of prophylaxis Palivizumab is more homogeneous when the recommendations of learned societies are identically : children under the age of six months born prematurely <29 SA, 91% of centers include all children. When real and gestational ages are more important other factors influence prescription. Sixty-five percent of the centers take into account the presence of bronchopulmonary dysplasia either 28 days of life to be 36 weeks corrected age. The introduction of prophylaxis is conditioned by a DBP at D28 for 20% of the centers, a DBP 36SA to 20% and 25% for local protocol. Environmental factors (siblings, community care arrangements, passive smoking) influence up to 70% of surveyed hospitals. Pathologies such as cystic fibrosis, pulmonary malformations, diaphragmatic hernia are subject to prescription without off-label to 94% of the centers. The influence of recommendations by a network is not highlighted on a sample of 34 centers across 5 Great West networks.

**Conclusion:** This survey highlights significant variations in prescribing prophylaxis Palivizumab probably from divergent recommendations as well as definitions of bronchopulmonary dysplasia. Environmental factors have an important role for prescribers centers that do not appear in the current recommendations.

## I) INTRODUCTION

### 1. LA PREMATURITE EN FRANCE

#### 1.1 Evolution de la prise en charge de la prématurité en France.

Les naissances prématurées sont en constante augmentation au fil des années en France et dans le monde.

En 2010 en France on relevait 6,6% de naissances vivantes avant 37 SA (semaines d'aménorrhée) contre 5,4% en 2005 (1).

Afin d'évaluer le devenir de ces enfants prématurés, une étude nationale EPIPAGE 2 (Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels) a été réalisée au sein de 25 régions de France à partir de Mars 2011.

Celle-ci fait suite à l'étude EPIPAGE menée en 1997 ayant contribué à la production de nouvelles connaissances sur les causes de la grande prématurité, ses conséquences et sur le bénéfice de certains traitements.

Au total, 6696 enfants ont été inclus dont 2205 nés à un terme compris entre 22 et 26 SA, 3257 enfants nés entre 27 et 31 SA et 1234 enfants nés entre 32 et 34 SA.

Le pourcentage de survie a été évalué à :

-31,2% chez les enfants nés à 24 SA.

-59,1% chez les 25 SA.

-75,3% chez les 26 SA.

-93,6% chez les 27 à 32 SA.

-98,9% chez les 32 à 34 SA.

Les pourcentages de survie sans séquelles majeures (Hémorragie Intra Ventriculaire grade III et IV, leucomalacie péri ventriculaire, entérocolite ulcéro-nécrosante grade II et III, rétinopathie stade III, et/ou bronchodysplasie sévère) sont de :

-0% chez les 23 SA.

-11,6% à 24 SA.

-30% à 25 SA.

-47,5% à 26 SA.

-81,3% de 27 à 31 SA.

-96,8% de 32 à 34 SA.

Par rapport à 1997, la proportion d'enfants ne présentant pas de séquelles majeures a augmenté de 14,4% chez les 27 SA à 31 SA et de 6% chez les 32 SA à 33 SA mais n'a pas changé de manière significative pour les moins de 27 SA (2).

Les pratiques en obstétrique et en néonatalogie ont évolué. La survie des enfants nés avant terme s'est améliorée et ceux-ci sont donc plus nombreux.

## 1.2 Fragilité respiratoire de l'enfant prématuré.

L'enfant né prématurément est particulièrement à risque de complications respiratoires notamment durant la 1<sup>ère</sup> année de vie (3).

La maladie respiratoire la plus commune est la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) dont la fréquence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel du prématuré.

Selon les définitions, on évalue de 35 à 45 % la proportion d'enfants nés avant 28 SA présentant une dysplasie broncho-pulmonaire de sévérité variable.

Son étiologie semble être multifactorielle. En cause, l'association initialement connue prématurité, ventilation mécanique et agression liée à l'hyperoxie.

Cependant, des prédispositions multigéniques ainsi que l'environnement respiratoire de l'enfant jouent un rôle essentiel.

Certaines cytokines, médiateurs de l'immunité produits par différents types de cellules, semblent impliquées dans la pathogénicité de la dysplasie broncho-pulmonaire.

La balance entre des facteurs « pro-inflammatoires » et « anti-inflammatoires » est prédictive de la propension à développer une dysplasie broncho-pulmonaire (4).

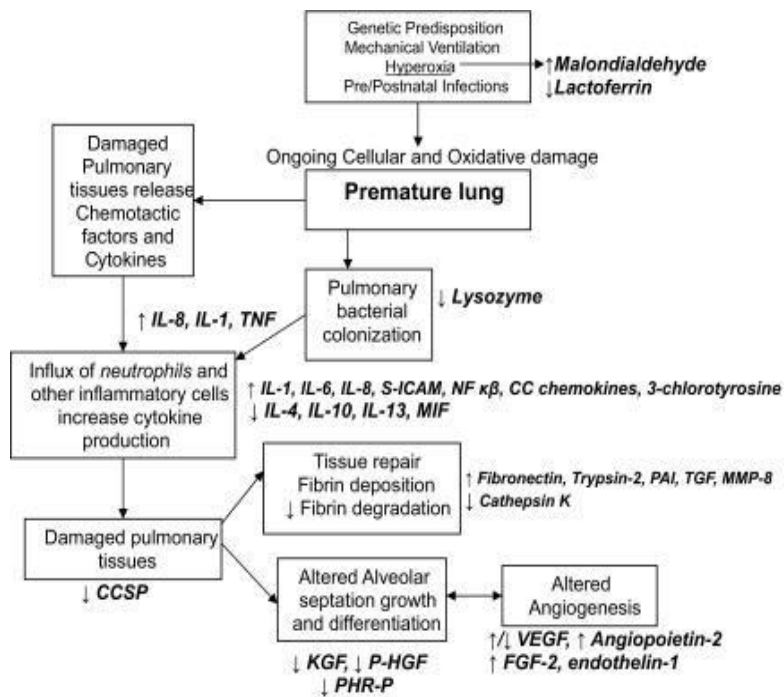


Figure 1: Thompson A, Bhandari V. Pulmonary « Biomarkers of Bronchopulmonary Dysplasia »

La définition de cette maladie a évolué au fil des années. La description initiale est faite en 1967 par Northway. Il décrit des enfants nécessitant une ventilation mécanique ou l'administration de fortes concentrations d'oxygène plus de 150 heures (5).

Cette description était essentiellement clinique, radiologique et histopathologique avec un remodelage bronchique, une fibrose pulmonaire, des lésions vasculaires hypertensives.

L'équipe de Tooley a suggéré en 1979 qu'un facteur prédictif de l'évolution vers une maladie respiratoire chronique est la présence d'une supplémentation en oxygène au 28<sup>ème</sup> jour de vie (6).

En 1988, Shennan ajoute la notion de supplémentation en oxygène jusqu'à 36 SA comme facteur prédictif de maladie respiratoire persistante durant les 2 premières années de vie (7).

Depuis, la survie des grands prématurés s'est améliorée et l'utilisation du surfactant, de la corticothérapie anténatale ainsi que le recours à des méthodes de ventilation non invasive ont modifié les concepts initiaux.

En 1999, Jobe publie le terme de « nouvelle dysplasie broncho-pulmonaire » caractérisant une histopathologie relevant de l'interruption du développement de l'alvéolisation et de la

vascularisation du poumon avec un défaut de production du surfactant plutôt que de l'inflammation ou de la fibrose pulmonaire (8).

L'étude reconnaît alors quatre degrés de sévérité : dysplasie broncho-pulmonaire absente (absence de soutien ventilatoire au 28<sup>ème</sup> jour de vie), légère (oxygénothérapie ou soutien ventilatoire à J28 mais respiration en air ambiant à 36 SA), modérée (30% FiO<sub>2</sub> à 36 SA) et sévère (>30% FiO<sub>2</sub> ou soutien ventilatoire par ventilation pression positive continue à 36 SA) (8).

Ces modifications pulmonaires rendent les enfants particulièrement sensibles sur le plan respiratoire. Aussi, une étude américaine rétrospective a recueilli entre 18 et 22 mois de vie l'évolution respiratoire de 3848 enfants nés à un terme inférieur à 32 SA appartenant à la base de données Network Extremely Low Birth Weight (ELBW) Follow-up Program. Parmi les enfants répondant à la définition de « dysplasie broncho-pulmonaire légère ou absente » 27 à 30% ont nécessité une prise en charge respiratoire ou une hospitalisation pour cause respiratoire contre 47% des enfants correspondant à la définition « dysplasie bronchopulmonaire modérée ou sévère » (9).

En complément de cette définition, le test d'évaluation des besoins en oxygène « test de Walsh » permet de déterminer le statut respiratoire de façon reproductible à 36 SA. Le principal intérêt de ce test est de déterminer un statut dysplasique ou non dysplasique de façon reproductible utilisable notamment au cours d'études cliniques (**ANNEXE 1**).

Une revue de la littérature menée sur les études de 2005 à 2013 concernant la dysplasie broncho-pulmonaire évalue que 45% des auteurs utilisent la définition par une oxygénodépendance à J28, 71% par une oxygénodépendance à 36 SA et seulement 6% utilisent la classification de Jobe (10).

Les soins évoluant, les mécanismes influençant le devenir respiratoire se clarifient mais de nouvelles règles pour décrire, étudier, classifier et in fine prévenir les complications respiratoires des prématurés seront nécessaires.

Le NHLBI « National Heart Lung Blood Institut » développe « The Prematurity and Respiratory Outcomes Program » rassemblant dans une approche multidisciplinaire pneumopédiatres, néonatalogues, pharmaciens et scientifiques afin de comprendre les conséquences respiratoires de la prématurité.

L'hypothèse principale étant que certains facteurs cliniques, biologiques et physiologiques recueillis chez les extrêmes prématurés jusqu'à 36 SA sont prédictifs de la morbidité respiratoire durant la première année de vie et à plus long terme (11).



Cependant, le devenir respiratoire du prématuré ne se limite pas à la période néonatale. En 2008, une étude menée grâce aux données EPIPAGE sur une cohorte de 1887 enfants nés avant 33 SA en 1997 a réalisé un suivi à 5 ans. Cette étude observe que 19,5 % des enfants nés avant 33 SA ont présenté une crise d'asthme au cours des 12 derniers mois et 10,4 % ont une toux chronique.

L'analyse des sous-groupes d'âge gestationnel ne retrouve alors pas de différence significative entre les extrêmes prématurés et les enfants nés entre 28 et 32 SA.

Les enfants nés avant 33 SA ont présenté significativement plus de crises d'asthme dans l'année, plus de toux chronique à 5 ans que les enfants du groupe témoin à terme. Les enfants nés à 33 et 34 SA ont présenté plus de crises d'asthme dans l'année que les nouveau-nés à terme et la différence est significative (12).

### 1.3 Protection des voies respiratoires, stratégie du cocooning.

Le taux de ré-hospitalisation est évalué à 47,3 % durant la première année de vie chez les prématurés de moins de 29 SA. Dans 50 % des cas, il s'agit d'une cause respiratoire. Ce risque de ré-hospitalisation est accru chez les enfants présentant une dysplasie bronchopulmonaire avec un Odds Ratio de 2.2 IC 95% [1,3 ; 3,7] (13) (14).

Des mesures préventives peuvent limiter les risques de décompensation respiratoire. Elles consistent en :

-Une limitation du tabagisme passif par une information parentale éclairée. Celui-ci peut augmenter de manière significative le recours à la corticothérapie inhalée chez des enfants présentant une DBP (85,7% contre 76,4% chez les enfants dysplasiques non exposés) et conduire à une oxygénothérapie plus prolongée de manière significative (13,6% contre 10,8%) (15).

-Une mise à jour de la couverture vaccinale pour l'entourage de la coqueluche avec la stratégie du cocooning. Dans une étude française portant sur 105 enfants hospitalisés pour coqueluche en réanimation pédiatrique, les prématurés représentaient un tiers des coqueluches malignes et un peu moins de 10 % des hospitalisations avec un taux de mortalité de 6,6 % (16).

C'est aussi pourquoi le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) recommande de vacciner sans retard les nourrissons nés prématurés selon le calendrier vaccinal en vigueur, c'est-à-dire à l'âge de 8 semaines de vie.

Il insiste sur l'importance de mettre en place une protection indirecte en vaccinant l'entourage contre la coqueluche, seul moyen de prévention précoce pour ces nourrissons nés prématurés.

-Une vaccination de l'enfant et de son entourage contre la grippe. Celle-ci fait partie du calendrier vaccinal pour les enfants de plus de 6 mois nés prématurés ou atteints de DBP (17). Peu de données existent chez les nourrissons en général et chez les prématurés en particulier. Une étude a comparé les réponses humorales et cellulaires à un vaccin anti-grippal inactivé trivalent chez 15 nouveau-nés prématurés ayant une maladie pulmonaire chronique et chez 18 nourrissons nés à terme 6 et 20 semaines après vaccination. Bien que l'immunité cellulaire ait été trouvée déprimée chez les enfants ayant une maladie pulmonaire chronique, plus de 90% des enfants des différentes cohortes ont produit un titre d'anticorps supérieur à 1/32 considéré comme suffisant vis-à-vis des trois souches vaccinales et maintenus au moins 20 semaines (18). Dans une autre étude, comparativement à 40 enfants nés à terme, 40 nouveau-nés prématurés avaient une immunogénicité comparable ou supérieure après vaccination antigrippale par un vaccin trivalent après deux doses (19).

-Des précautions à la mise en garde en collectivité.

La crèche est un terrain propice aux épidémies virales avec la mise en relation d'enfants en bas âge. Il est conseillé de protéger de tout contagement viral les enfants nés prématurés principalement durant le premier hiver, étant particulièrement à risque d'infection plus sévère.

## 2. LE VRS, UN PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE

### 2.1 Epidémiologie des infections à Virus Respiratoire Syncytial (VRS).

La bronchiolite est une infection virale touchant en France près d'un tiers des nourrissons soit environ 500 000 enfants de moins de 2 ans chaque année.

Le principal agent responsable est le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) bien que d'autres agents peuvent être mis en cause (adénovirus, para influenzae...).

L'épidémie a lieu en France durant la période automno-hivernale avec une apparition des cas début octobre et un pic à la mi-décembre.

Le VRS est un pneumovirus de la famille des paramyxoviridae.

Il en existe deux types (A et B) toujours associés durant l'épidémie.

Il s'agit d'un virus ubiquitaire possédant une forte contagiosité. La durée d'incubation est de 2 à 8 jours avec une durée d'élimination du virus de 3 à 7 jours.

La transmission peut être directe par les sécrétions respiratoires contaminées ou indirecte par les mains, les poussières, les vêtements.

La surveillance de l'épidémie repose sur deux systèmes complémentaires en France :

- Le réseau des groupes régionaux d'observation de la grippe (GROG ; [www.grog.fr](http://www.grog.fr) ), fournit des informations sur la circulation virale via les résultats des prélèvements respiratoires effectués.

Ce réseau recense également les consultations de médecine de ville (médecins généralistes et pédiatres) pour bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans, à partir d'un échantillon de praticiens volontaires.

- L'institut de veille sanitaire (InVS ; [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr)) organise depuis juillet 2004 une remontée automatisée d'informations à partir des services d'urgences hospitaliers (réseau Organisation de la surveillance coordonnée des urgences [OSCOUR], il comporte 530 établissements en 2014).

Durant l'année 2014-2015 parmi les enfants de moins de 2 ans ayant eu recours aux services hospitaliers d'urgence pour bronchiolite, 59 % étaient des garçons et 56 % avaient moins de 6 mois, caractéristiques qui sont habituellement observées (1).

Chez les enfants de moins de 1 an ayant consulté aux urgences, une hospitalisation avait eu lieu dans 40 % des cas.

Les nourrissons de moins de 3 mois étaient hospitalisés dans 62% des cas (20).

Une étude réalisée en 2009 a analysé tous les séjours des nourrissons de moins de 1 an pour lesquels le diagnostic de bronchiolite aiguë avait été enregistré dans le PMSI.

Le taux d'hospitalisation a été de 35,9 pour 1000 nourrissons de moins de un an.

Vingt-deux nourrissons étaient décédés soit une létalité de 0,08% pour l'ensemble des cas, de 0,56% pour ceux hospitalisés en service de soins aigus.

La mortalité parmi l'ensemble des nourrissons de moins de 1 an avait été de 2,6/100 000. Les facteurs associés au décès étaient la présence d'une dysplasie broncho-pulmonaire, l'hospitalisation dans un service de soins aigu et le recours à une assistance ventilatoire (21).

Aussi, bien que la létalité de cette maladie soit faible, son impact en terme de santé publique est très important à travers la prise en charge des nourrissons, l'organisation des réseaux de soins et ce d'autant plus dans les populations à risque.

## 2.2 La prématurité, facteur de risque d'infection sévère à VRS.

Au sein des patients hospitalisés pour bronchiolite la létalité est estimée à 1% pour les enfants ne présentant pas de comorbidités associées mais peut aller jusqu'à 10% dans les populations à risque telles que les enfants porteurs d'une maladie respiratoire chronique, d'une cardiopathie congénitale ou nés prématurément (22).

Une étude rétrospective française a analysé les caractéristiques d'une cohorte de 467 enfants hospitalisés en réanimation pour infection respiratoire à VRS. Il est apparu que 31,9% des patients étaient nés prématurément. Cette étude retrouvait un taux de mortalité de 1,3% pour les bronchiolites à VRS hospitalisées en réanimation pédiatrique en France (23).

La prématurité constitue donc un important facteur de risque d'infection sévère à VRS.

D'un point de vue physiopathologique, cette fragilité peut être expliquée par une différence de volume et du diamètre alvéolaire favorisant l'obstruction de la lumière bronchiolaire associée à une immaturité des voies respiratoires.

De plus, les anticorps anti-VRS de type immunoglobulines (Ig) G traversant le placenta de la mère vers le fœtus durant le dernier trimestre de la grossesse, les nouveau-nés prématurément ont un taux d'immunoglobulines plus bas que les nouveau-nés à terme. Associé à une immunité cellulaire moins performante, ils sont exposés à un risque accru d'infection en raison des capacités à se défendre contre les infections virales diminuées (24) (25).

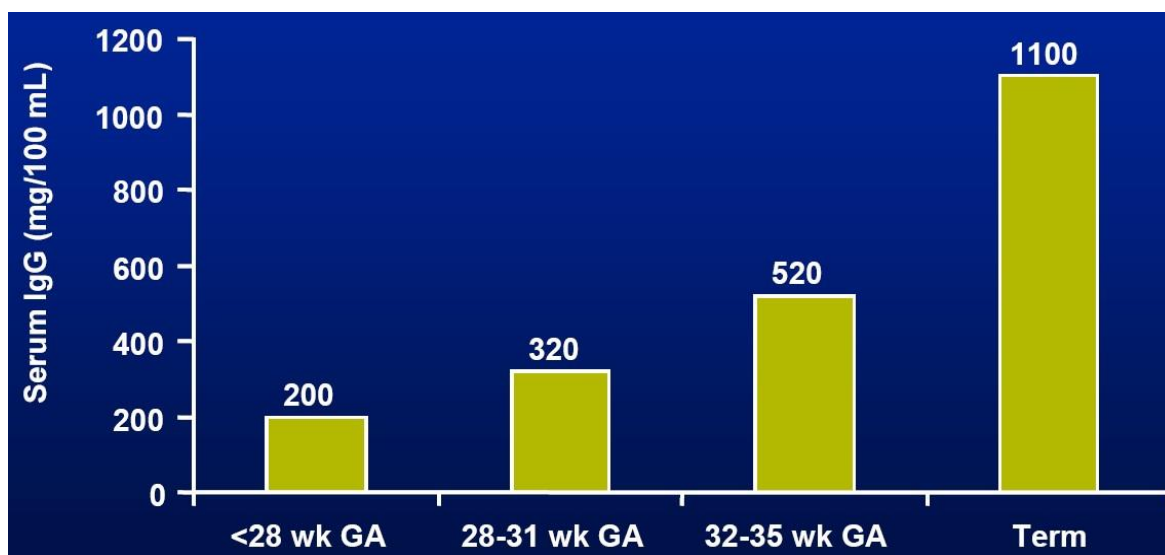


Figure 2: Niveau Ig G sérique à la naissance : prématurés et enfants à terme  
*Okoko JB at al, Trop Med in Health, 2001*

Il résulte de ceci une mortalité liée au VRS plus importante chez ces enfants. Une étude menée en 2009 a établi rétrospectivement à partir des PMSI une analyse des facteurs de risque d'infection grave à VRS. La présence d'une dysplasie broncho-pulmonaire représentait un facteur de risque de mortalité avec un Odds ratio de 6,7 IC 95% [1,5 ; 29,8] (21).

### 2.3 Recommandations thérapeutiques existantes.

Les dernières recommandations françaises sur la prise en charge thérapeutique et préventive de la bronchiolite remontent à la conférence de consensus réalisée en 2000 (26).

Concernant la prise en charge thérapeutique, il n'existe pas de traitement curatif spécifique de la bronchiolite, le traitement résulte de l'association de plusieurs mesures symptomatiques.

Un accent est porté sur la mise en place de mesures générales telles que la désobstruction rhino-pharyngée au sérum physiologique, le couchage en position proclive à 30°, le maintien d'apports hydriques recommandés à 110 ml/kg/j pour les moins de 6 mois et 80 ml/kg/j au-delà. Il n'y a pas lieu de prescrire un traitement anti reflux.

L'action sur l'environnement respiratoire du nourrisson est primordiale en proscrivant le tabagisme passif (grade A) et en respectant une température ambiante de 19° avec une aération fréquente de la pièce.

Le seul traitement médicamenteux recommandé est l'oxygénothérapie nasale en cas de saturation inférieure à 94%.

L'utilisation d'antitussifs, mucolytiques et mucorégulateurs est contre-indiquée.

Les corticoïdes par voie systémique sont jugés inefficaces, à l'inverse de ce qui a été démontré dans l'asthme (grade B).

L'utilisation de la corticothérapie inhalée en phase aiguë d'une bronchiolite n'a pas d'influence sur l'évolution immédiate (grade A). Cette utilisation au décours d'une première bronchiolite n'a pas démontré son efficacité pour réduire le nombre de récives (grade A). Les bronchodilatateurs n'ont pas leur place dans la stratégie de prise en charge de la première bronchiolite (grade B).

En 2010, l'American Academy of Pediatrics (AAP) diffuse une mise à jour des thérapeutiques médicamenteuses où seule l'adrénaline semble réduire la durée d'hospitalisation (27).

Ces recommandations se basent sur une revue de la littérature de la Cochrane Library comportant 48 études montrant une réduction de la durée d'hospitalisation de un jour (28).

Une autre revue Cochrane établit à partir de 11 études tend à démontrer l'efficacité des nébulisations de sérum salé hypertonique permettant une amélioration des scores cliniques à 48 heures et une diminution de la durée d'hospitalisation (29).

Devant les mises à jour réalisées dans différents pays, une étude française a réuni différents intervenants et a eu pour but de redéfinir et réactualiser les recommandations au sein du réseau grand ouest.

Des critères permettant de distinguer un asthme débutant du nourrisson d'une bronchiolite aiguë virale, les indications d'examens complémentaires ainsi que les prescriptions d'antibiotiques et de kinésithérapie respiratoire ont été précisées et réservées à des situations très limitées.

De même, des modalités de prescription de l'oxygénothérapie et du support nutritionnel ont été proposées.

Enfin, d'autres thérapeutiques comme les nébulisations de sérum salé hypertonique ont été jugées prometteuses mais leur place dans la prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson reste encore à préciser (30).

Au vu de l'impact épidémique chaque année en France et de l'absence de traitement curatif spécifique ni de vaccination préventive, la prophylaxie par Palivizumab (ou SYNAGIS® son nom commercial) dans les populations à risque présente donc un grand intérêt.

### 3. PLACE DU PALIVIZUMAB

#### 3.1 Physiopathologie du VRS/mode d'action Palivizumab.

Le VRS envahit d'abord le rhino-pharynx puis l'épithélium bronchique et bronchiolaire par contiguïté.

Si elle n'est pas combattue localement, la prolifération virale est à l'origine d'une nécrose épithéliale avec destruction des cellules ciliées.

À cette atteinte cellulaire, s'associe une infiltration péribronchiolaire par des cellules lymphocytaires, plasmocytaires et macrophagiques ainsi que des polynucléaires neutrophiles. Un œdème sous-muqueux est alors constant.

Tous ces phénomènes peuvent être à l'origine d'une obstruction de la lumière bronchiolaire avec phénomènes de distorsion et/ou d'atélectasie. Enfin, le surfactant serait altéré de façon qualitative et quantitative.

Le Palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1K, dirigé contre un épitope du site antigénique A de la protéine de fusion du VRS. Cet anticorps monoclonal humanisé est composé de séquences d'anticorps humains (95 %) et murins (5 %). Il exerce une puissante activité neutralisante et d'inhibition de fusion vis-à-vis des variétés des soustypes des chaînes. Il bloque ainsi la pénétration et la dispersion du virus de cellule en cellule empêchant la formation d'un syncytium.

#### 3.2 Modalité d'administration du Palivizumab.

Le Palivizumab s'administre par voie intramusculaire au niveau de la face latéro-externe de la cuisse à une posologie de 15mg/kg par injection.

Cette prophylaxie est réalisée par une dose tous les mois en période épidémique. Une fois préparée, la dose doit être injectée rapidement car le produit reconstitué ne se conserve pas.

### 3.3 Efficacité et tolérance.

#### 3.3.1 Etudes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Le Palivizumab obtient l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France et en Europe en 1999 suite à l'étude nord-américaine Impact VRS conduite auprès de 1502 enfants.

Cette étude randomisée prospective en double aveugle contre placebo a été menée dans 139 centres hospitaliers des Etats Unis, d'Angleterre et du Canada durant la saison épidémique de 1996 à 1997.

Les critères d'inclusion comprenaient les enfants de moins de 6 mois nés avant 35 SA ainsi que les moins d'un an porteurs d'un diagnostic de dysplasie broncho-pulmonaire en cours de traitement.

Les enfants étaient suivis durant 150 jours à partir de l'inclusion soit jusqu'à 30 jours après la dernière injection.

Les résultats retrouvaient une réduction du nombre d'hospitalisation dans le groupe Palivizumab versus Placebo de :

-55% chez tous les enfants inclus (4,6% versus 10,8%).

-39% dans le groupe des prématurés porteurs d'une dysplasie broncho-pulmonaire (7,9% versus 12,8%).

-80% dans le groupe des prématurés ne présentant pas de dysplasie broncho-pulmonaire (1,8% versus 8,1%).

Les injections de Palivizumab étaient bien tolérées avec aucun effet indésirable grave rattaché (31).

L'étude multicentrique FELTES menée auprès de 1287 enfants de 1998 à 2002 dans 79 centres (Etats-Unis, Royaume-Unis, Allemagne, France, Suède et Pologne) vint confirmer l'efficacité du Palivizumab sur le nombre d'hospitalisation chez les enfants de moins de 2 ans porteurs d'une cardiopathie congénitale.

Le nombre d'hospitalisations liées à une infection au VRS a été inférieur sous Palivizumab (5,3% versus 9,7% sous placebo). La différence entre les deux groupes n'a pas été significative dans la strate des cardiopathies cyanogènes (5,6% versus 7,9%).



Le taux d'admission en soins intensifs et le nombre d'enfants ayant été traités par une ventilation mécanique n'ont pas été différents entre les deux groupes de traitement (32). Cette étude donne lieu à une extension d'AMM en 2004.

### 3.3.2 Etudes françaises.

En France, une étude prospective a été menée dans la région Bourgogne durant 3 saisons consécutives (1999-2000, 2000-2001 et 2001-2002) au sein de 12 hôpitaux incluant 377, 310 et 328 enfants nés avant 32 SA présentant une dysplasie broncho-pulmonaire.

Le Palivizumab a été utilisé durant des deux dernières saisons uniquement. Il a été constaté une diminution significative des ré-hospitalisations liées au VRS de 46,2% durant la saison sans Palivizumab contre 11,8% et 3,8% durant les saisons avec Palivizumab (33).

Une étude prospective observationnelle similaire a été réalisée durant les saisons 1999-2000, 2001-2002, 2002-2003 et 2003-2004 sur une cohorte d'enfants nés avant 30 SA et ne présentant pas de dysplasie broncho-pulmonaire. Le Palivizumab n'avait été administré à cette population que durant les deux dernières saisons. Il a été constaté une diminution significative des ré-hospitalisations ( $<0,01$ ) avec des taux de 0% et 2% durant ces saisons contre 14,3%, 16,7% et 10,2% durant les saisons précédentes sans Palivizumab (34).

En 2006-2007, la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a souhaité que soit réalisée une étude de suivi des enfants traités par Palivizumab portant sur les modalités d'utilisation, sa tolérance et la survenue d'une hospitalisation liée à une infection par VRS.

Pour cela, l'équipe du Dr Pinquier dirige une étude longitudinale avec un suivi d'une année d'une cohorte d'enfants traités par Synagis pendant la saison épidémique 2005-2006 dans des centres hospitaliers de néonatalogie en France.

Au total, 1420 enfants sont inclus par 64 centres.

Les indications de l'AMM sont le plus souvent respectées (84,3%).

Parmi les enfants ayant bénéficié d'un suivi complet d'une année, 367 (30,2%) ont été hospitalisés au moins une fois de façon non programmée. Cette hospitalisation a été due :

- A une infection des Voies Respiratoires Inférieures (IVRI) non à VRS chez 125 enfants (10,3% des enfants suivis).

- A une IVRI à VRS chez 49 enfants (3,6%), pour 6 d'entre eux l'hospitalisation a eu lieu plus de 30 jours après la dernière injection.
- A une IVRI d'origine non recherchée ou inconnue chez 58 enfants (4,8%).
- A un motif inconnu ou autre qu'une IVRI chez 146 enfants (12%).

La prévalence des hospitalisations de plus de 24 heures pour infection à VRS documentée durant la période de protection par Palivizumab a été de 2,7% ([IC 95 % : 1,8-3,6]).

Ce taux est probablement sous-estimé car l'origine de l'IVRI n'a pas été recherchée ou était inconnue pour 4,8% des enfants.

Six décès sont survenus durant la période de suivi. Aucun des décès n'a été lié par les investigateurs au Palivizumab.

Trente événements indésirables graves ont été rapportés par 4 centres investigateurs durant la période de suivi comme ayant « un lien probable » avec le Palivizumab. Ces événements ont concerné majoritairement la sphère ORL ou respiratoire, l'évolution a été favorable avec amélioration ou guérison.

En conclusion, l'âge gestationnel, l'âge au début de l'épidémie, la date de retour à domicile et les pathologies sous-jacentes semblent peser plus que le statut respiratoire à J28 dans la réflexion d'une prophylaxie comme le recommande la Société française de néonatalogie.

La tolérance du Palivizumab a été bonne et son utilisation est associée à un faible taux d'hospitalisation pour IVRI à VRS durant la période de prophylaxie.

L'efficacité du Palivizumab est démontrée versus placebo sur le taux d'hospitalisation. Cependant, une diminution des complications (hormis sur le taux d'admission en soins intensifs et le nombre de jours avec oxygénothérapie) ainsi que de la mortalité due à l'infection respiratoire basse liée au VRS n'ont pas été prouvées.

Le service médical rendu par la commission de transparence est considéré comme faible.

Une étude cas-témoin menée durant la saison épidémique 2008-2009 en France a comparé les taux d'hospitalisation pour bronchiolite à VRS entre une cohorte de 249 enfants nés prématurés avant 33 SA ne présentant pas de dysplasie broncho-pulmonaire et une cohorte de 249 enfants nés à terme âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie. Il s'est avéré que comparé aux enfants nés à terme, les enfants nés prématurés avaient un risque 4 fois plus élevé (IC 95[1,36 ; 11,8]) d'hospitalisation pour infection à VRS (35).

### 3.3.3 Etude coût efficacité.

Le Palivizumab est un médicament onéreux, les tarifs en vigueur en 2015 sont de 461 euros le flacon de 50 mg et 765 euros le flacon de 100 mg. (Vidal)

Une seule étude française visant à établir le ratio coût efficacité a été réalisée par l'équipe du Pr Hascoet et est parue en 2008.

Dans cette étude, la population concernée a été estimée entre 5000 et 6000 enfants par an (3000 anciens prématurés avec séquelles respiratoires et 2500 à 3000 enfants porteurs d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique).

Le bénéfice du Palivizumab a été évalué à travers différents paramètres : diminution des hospitalisations, diminution des infections nosocomiales liées à celle-ci et possibilité de réduction des complications respiratoires, asthme et wheezing infantile dans la population traitée.

L'estimation des coûts a intégré les coûts moyens de la prophylaxie sur l'ensemble d'une saison en établissant des hypothèses concernant le nombre moyen d'injections et sur les doses moyennes administrées à chaque injection ainsi qu'une estimation des coûts d'hospitalisation en présence et en l'absence de prophylaxie.

Il n'existait pas suffisamment de données afin de réaliser une étude fiable des coûts des médicaments nécessaires à la prise en charge des complications respiratoires à long terme.

Les coûts de produits ont été estimés d'après les tarifs en vigueur en 2006 soit 545 euros par ampoule de 50 mg et 905 euros par ampoule de 100 mg. Le coût d'administration a été évalué au tarif officiel d'une consultation spécialisée soit 31 euros par injection multiplié par le nombre d'injections.

L'estimation des coûts hospitaliers pour infection à VRS couvrait l'ensemble des prestations médicales en intégrant les coûts de logistique et de structure.

A court terme, la diminution des premières hospitalisations a été évaluée comme permettant de réduire les coûts d'acquisition et d'administration du Palivizumab de 434 euros sur 5339 euros soit 8,1%. Le coût de cette prophylaxie représentait environ 6,4% du coût de la prise en charge néonatale.

Il a été évalué que la prophylaxie permettrait de sauver 45 vies par an pour une pathologie où la mortalité est pourtant faible.

La conclusion de l'étude après analyse des données par modélisation rendait la prophylaxie par Palivizumab chez les enfants nés prématurément, porteurs d'une dysplasie bronchopulmonaire ou présentant une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique comme favorable aux enfants (36).

Cependant, une revue de la littérature Cochrane incluant 34 études de rapport coût/ bénéfice montre que les variations selon les modélisations à travers les différentes études aboutissent à d'importantes différences de résultats.

Les données restent donc difficilement exploitables. Le rapport coût-efficacité dépend de la conception des ressources mobilisées au sein de chaque pays dans le secteur de la santé et de la manière de modéliser les données (37).

### 3.4 Palivizumab en néonatalogie : des recommandations différentes.

#### 3.4.1 Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

L'AMM obtenue en 1999 pour le Palivizumab concerne :

- Les enfants nés à 35 SA d'âge gestationnel ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS.
- Les enfants âgés de moins de 2 ans qui ont nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois.

Extension de l'AMM en 2004 pour :

- Les enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

#### 3.4.2 Recommandations de la Société Française de Néonatalogie (SFN) et Commission de transparence de l'HAS.

En 2007, la Société Française de Néonatalogie (SFN) préconise l'emploi du Palivizumab dans les cas suivants :

- Les enfants âgés de moins de 2 ans au moment du début de l'épidémie et ayant une dysplasie broncho-pulmonaire traités au cours des 6 mois précédant le début de l'épidémie d'infections à VRS, par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes ; bronchodilatateurs ; diurétiques).
- Les prématurés d'âge gestationnel < 32 SA :
  - a. d'âge gestationnel  $\leq 28$  SA d'aménorrhée et 6 jours, et âgés de moins d'un an au début de l'épidémie à VRS.
  - b. d'âge gestationnel compris entre 29 SA et 31 SA et 6 jours, et âgés de moins de moins de 6 mois au début de l'épidémie à VRS.
- Nouveau-nés présentant une des pathologies suivantes : mucoviscidose, malformation des voies aériennes, poumon ou cage thoracique, pathologie pulmonaire interstitielle chronique, pathologie neuromusculaire, anomalie congénitale acquise de l'immunité (38).

La Commission de la Transparence estime que la prescription de Palivizumab ne doit pas être considérée comme systématique mais doit résulter d'une analyse clinique au cas par cas.

Elle recommande que la décision de prescription soit prise après consultation des néonatalogistes ou des spécialistes qui suivent l'enfant.

Elle distingue deux situations supplémentaires :

- Les enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 SA et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygénodépendance supérieure à 28 jours de vie en période néonatale.
- Les enfants âgés de moins de 2 ans au début de la période épidémique, anciens prématurés nés à un terme inférieur ou égal à 32 SA et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygénodépendance supérieure à 28 jours en période néonatale qui ont nécessité un traitement pour dysplasie broncho-pulmonaire au cours des 6 derniers mois (39).

- 

### 3.4.3 Recommandations Américaines

En Août 2014, l'American Academy of Pediatrics (AAP) publie de nouvelles mises à jour sur les indications de prophylaxie du Palivizumab en restreignant l'utilisation.

Concernant les prématurés d'AG <32 SA :

- Les enfants nés  $\leq 28$  SA et 6 jours, et âgés de moins d'un an au début de l'épidémie.
- Les enfants nés avant 32 SA et âgés de moins d'un an au début de l'épidémie uniquement s'ils présentent une dysplasie broncho-pulmonaire définie par une oxygénodépendance des 28 premiers jours de vie dans leur 1ère année de vie.
- Pas d'indication à une prophylaxie durant la deuxième année de vie dans les cas de dysplasie broncho-pulmonaire sauf si l'enfant nécessite toujours des soins en rapport (oxygénothérapie, corticoïdes, diurétique) (40).

#### 3.4.4 Synthèse des recommandations.

Les graphiques ci-dessous représentent un récapitulatif des diverses recommandations concernant uniquement les prématurés, sont exclus :

- Les cardiopathies congénitales avec retentissement hémodynamique.
- Les nouveau-nés présentant une des pathologies suivantes : mucoviscidose, malformation des voies aériennes, poumon ou cage thoracique, pathologie pulmonaire interstitielle chronique, pathologie neuromusculaire, anomalie congénitale acquise de l'immunité.

### RECOMMANDATIONS < 6 mois

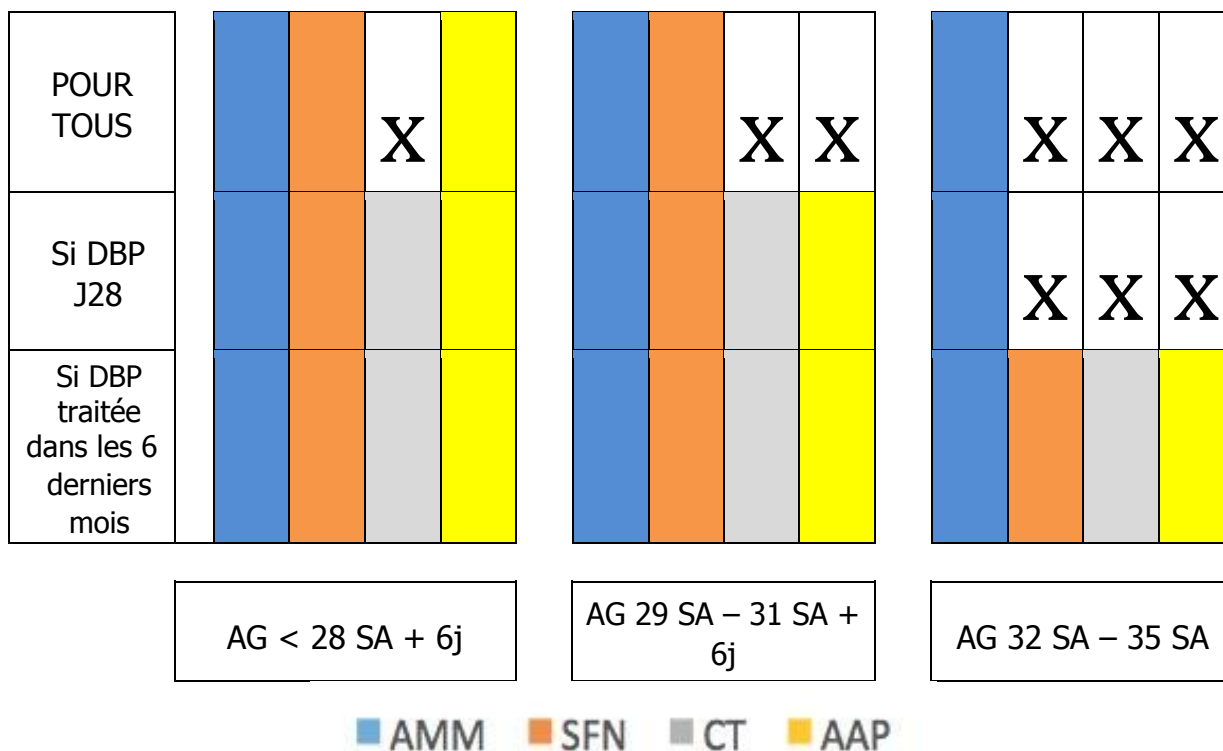


Figure 3: Recommandations enfants âgés de moins de 6 mois

### RECOMMANDATIONS < 1an et > 6mois

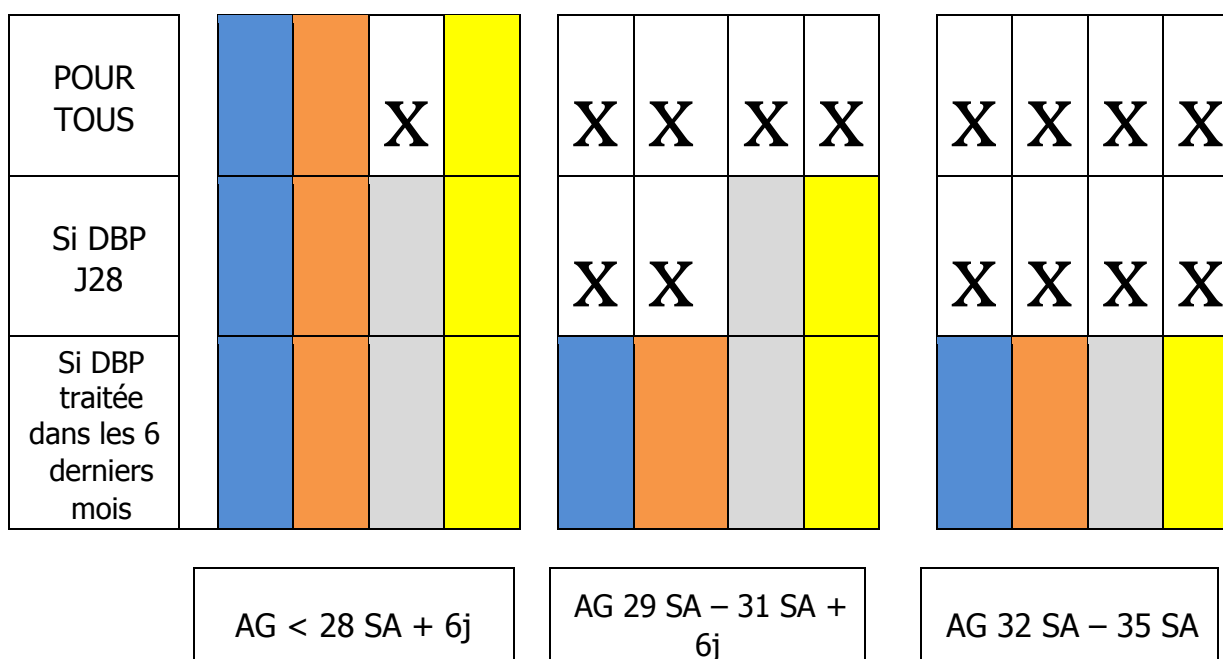


Figure 4: Recommandations enfants âgés de plus de 6 mois et moins d'un an.

## **RECOMMANDATIONS < 2 ans et > 1 an**

Si DBP traitée dans les 6 derniers mois	AMM	SFN	CT	X
Si DBP en cours de traitement	AMM	SFN	CT	AAP

AG < 28 SA – 35 SA

■ AMM ■ SFN ■ CT ■ AAP

Figure 5: Recommandations enfants âgés de plus d'un an et moins de deux ans.



#### 4. RESEAU DE SANTE EN PERINATALITE

La périnatalité est définie comme le domaine concernant « les femmes enceintes, quelle que soit l'issue de leur grossesse, leur conjoint, le nouveau-né durant la période périnatale et tout au long d'un suivi plus prolongé en cas de vulnérabilité repérée ou suspectée ». (Circulaire du 30 mars 2006 relative au cahier des charges national des réseaux de santé en périnatalité) (41).

Les objectifs des réseaux de santé en périnatalité ont été établis dans le plan périnatalité 2005-2007, leur rôle est de « couvrir l'amont et l'aval de la prise en charge hospitalière pour une prise en charge globale de la mère et de l'enfant dès la grossesse : organisation du suivi de la grossesse, dépistage et prise en charge du risque psychosocial en amont et suivi du nouveau-né présentant notamment une déficience d'origine périnatale susceptible de développer un handicap en aval » (42).

La Fédération Française des Réseaux de Santé en Périnatalité (FFRSP) a été constituée en octobre 2007 et regroupe les réseaux de santé en périnatalité de la France entière.

Ses missions sont la représentation des réseaux de santé en Périnatalité, la mise en commun des expériences de ses membres, la mise à disposition des expertises et le soutien des réseaux émergents.

Il était donc intéressant de s'interroger sur la connaissance de l'existence des réseaux de santé en périnatalité par les médecins des centres hospitaliers, ainsi que d'évaluer l'impact que peuvent avoir des recommandations émanant de ces réseaux.

#### 5. PROBLEMATIQUE DE L'ETUDE.

La prématurité est en augmentation avec une amélioration de la survie et de la prise en charge de l'extrême prématurité.

Par ailleurs, l'épidémie de bronchiolite à VRS est un réel problème de santé publique touchant chaque année 500 000 enfants en France.

L'enfant prématuré présente une fragilité pulmonaire qui l'expose à un risque accru d'infection sévère à VRS avec une morbidité supérieure à la population standard.

En l'absence de traitement curatif ou vaccination efficace, l'immunothérapie passive par Palivizumab constitue une thérapeutique intéressante mais très onéreuse dans la prévention des complications respiratoires de l'enfant prématuré.

Les études d'efficacité démontrent que bien qu'il diminue le nombre d'hospitalisations, le Palivizumab ne semble pas influencer la morbi-mortalité ni le nombre de jours de ventilation mécanique.

Des études coût-efficacité ont été menées dans différents pays dont les données restent difficilement exploitables car dépendent de la conception des ressources mobilisées au sein de chaque pays dans le secteur de la santé.

Il s'agit donc d'un médicament soumis à controverse pour lequel les recommandations des différentes sociétés savantes ne sont pas uniformes loin de là.

L'objectif principal de cette étude était donc d'observer quelles modalités de prescriptions sont déclarées être appliquées en France en 2015 et avec pour objectif secondaire d'évaluer à travers la région grand ouest quel peut être l'impact de recommandations émises par les réseaux de santé en périnatalité dans l'homogénéisation des pratiques.

## II) MATERIEL ET METHODES.

### 1. OBJECTIF DE L'ENQUETE.

L'objectif principal était de d'obtenir une description des modalités de prescription du Palivizumab en France par l'étude des déclarations des conditions de prescription et d'administration, des recommandations appliquées, des mises en situation pratique, des arguments incitant ou dissuadant la prescription, des facteurs environnementaux et pathologies associées influençant la prescription et des conseils de prévention associés.

L'objectif secondaire était d'évaluer si l'émission de recommandations de modalités d'utilisation du Palivizumab par les réseaux de santé en périnatalité conduisait à une homogénéisation des pratiques dans ceux-ci.

### 2. TYPE D'ENQUETE.

Il s'agissait d'une enquête descriptive multicentrique.

### 3. MODE DE SELECTION DES CENTRES DE NEONATOLOGIE.

Cette enquête s'adressait à un médecin référent par centre hospitalier présentant un service de néonatalogie accolé à une maternité de type II et III. Une réponse par centre hospitalier était nécessaire.

Une liste de tous les centres hospitaliers nationaux a été réalisée à partir du site internet « site officiel périnatalité » : <http://www.perinat-france.org> , étaient exclues les maternités de type I.

Une liste de tous les réseaux de santé en périnatalité a été effectuée à partir du site de la fédération française des réseaux de santé en périnatalité afin de diffuser le questionnaire.

Elle portait sur une période de Mai à Août 2015.

### 4. OUTILS DE L'ENQUETE.

Cette enquête utilisait un questionnaire élaboré à partir des documents officiels suivants :

- Autorisation de mise sur le marché.

- Le rapport de l'HAS-Comité de transparence intitulé examen de l'étude de cohorte pédiatrique des enfants traités par Synagis (demande d'étude de la Commission de la Transparence – avis du 13 octobre 2004 et du 8 novembre 2006).
- SYNAGIS : Recommandations SFN juillet 2007 (38)

L'intégralité du questionnaire est présentée en annexe. (**ANNEXE 2**)

Il était composé de 20 questions dont 13 questions fermées à choix unique, 5 questions à choix multiples et 2 questions ouvertes.

-La première partie visait à identifier le centre hospitalier, le type de maternité accolée.

-La deuxième partie évaluait les modalités de prescriptions en identifiant quelles recommandations étaient appliquées, les responsables de l'inclusion des enfants, le lieu d'administration du Palivizumab.

-La troisième partie était constituée de mises en situation pratique.

-La quatrième partie identifiait les arguments, facteurs environnementaux ou pathologies associées influençant la prescription.

-La cinquième partie évaluait quelles sont les mesures préventives d'infections respiratoires chez le prématuré délivrés.

## 5. MODALITES PRATIQUES.

Le questionnaire a été réalisé à partir d'un site en ligne permettant une réponse en temps réel : Google Drive.

Après son élaboration, un lien permettant d'accéder au questionnaire a été envoyé par l'intermédiaire du réseau de périnatalité d'Aquitaine à tous les réseaux de santé en périnatalité de France.

Les réseaux de santé en périnatalité avaient pour consigne de diffuser ce questionnaire ainsi qu'un mail explicatif et le synopsis de l'étude (**ANNEXE 3**) à un médecin référent par centre hospitalier.

La majorité des réseaux de santé et périnatalité ne souhaitant pas communiquer les adresses mails, par soucis de confidentialité, ce questionnaire a du être transféré par leurs soins au médecin de chaque centre.

Afin d'obtenir un taux de réponse optimal, un contact mail des médecins des centres de type III a été effectué par le biais d'un registre de la SFN.

Enfin, un contact téléphonique a été réalisé pour tous les centres de type III, les centres de type de II de l'inter-région grand ouest.

#### 6. DUREE DE L'ENQUETE.

Le questionnaire a été adressé par e-mail pour la première fois le 7 mai 2015 et les derniers résultats ont été recueillis le 26 août 2015.

Des relances ont été faites par e-mails tous les 15 jours à 4 reprises par l'intermédiaire du réseau de santé en périnatalité et tous les 15 jours pour la mailing liste obtenue grâce à la SFN et aux contacts téléphoniques.

Des relances téléphoniques ont été effectuées pour tous les centres de type III nationaux et les centres II et III de la région grand Ouest.

#### 7. RECUEIL ET ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES.

L'ensemble des réponses du questionnaire s'est enregistré sur tableur Excel de manière automatique à partir du site Google Form.

Les données correspondant aux questions fermées ont été présentées en valeurs absolues et pourcentage.

La deuxième partie des résultats visait à établir si l'émission de recommandations par le réseau de santé en périnatalité permettait d'obtenir une homogénéisation des réponses et donc des pratiques.

Deux groupes ont été établis : un groupe de centres hospitaliers déclarant connaître l'existence de recommandations du réseau et un groupe n'en connaissant pas.

L'homogénéité des réponses a été évaluée par le nombre de réponses similaires au sein de chaque groupe, retranscrite pour plus de visibilité en pourcentage.

Un tableau de contingence comprenant les effectifs des groupes « recommandations » et « non recommandation » répartis en « nombre de réponses identiques » et « nombre de réponses différentes » a été réalisé pour chaque question.

Afin de réaliser une comparaison de ces deux groupes, un test exact de Fisher a été réalisé à partir de ces tableaux de contingence en raison du petit échantillon de l'étude.

### III) RESULTATS

#### 1. ANALYSE DESCRIPTIVE DES RESULTATS

##### 1.1 Centres participants (**ANNEXE 2** question 2).

A partir du site de la Fédération Française des Réseaux de Santé en Périnatalité ont été répertoriés en France un total de 234 centres éligibles :

-66 centres de type III.

-168 centres de type II (A et B confondus).

48 centres ne prescrivant pas de Palivizumab ont été exclus

Le taux de participation global au niveau national a été de 41,8% avec 98 centres participants dont :

- 47 centres de type III soit 71,2 % de réponses parmi les types III.
- 51 centres de type II soit 30,3 % de réponses parmi les types II dont 22 centres de type IIA et 29 centres de type IIB.

La liste des centres participants est disponible en annexe. (**ANNEXE 4**)

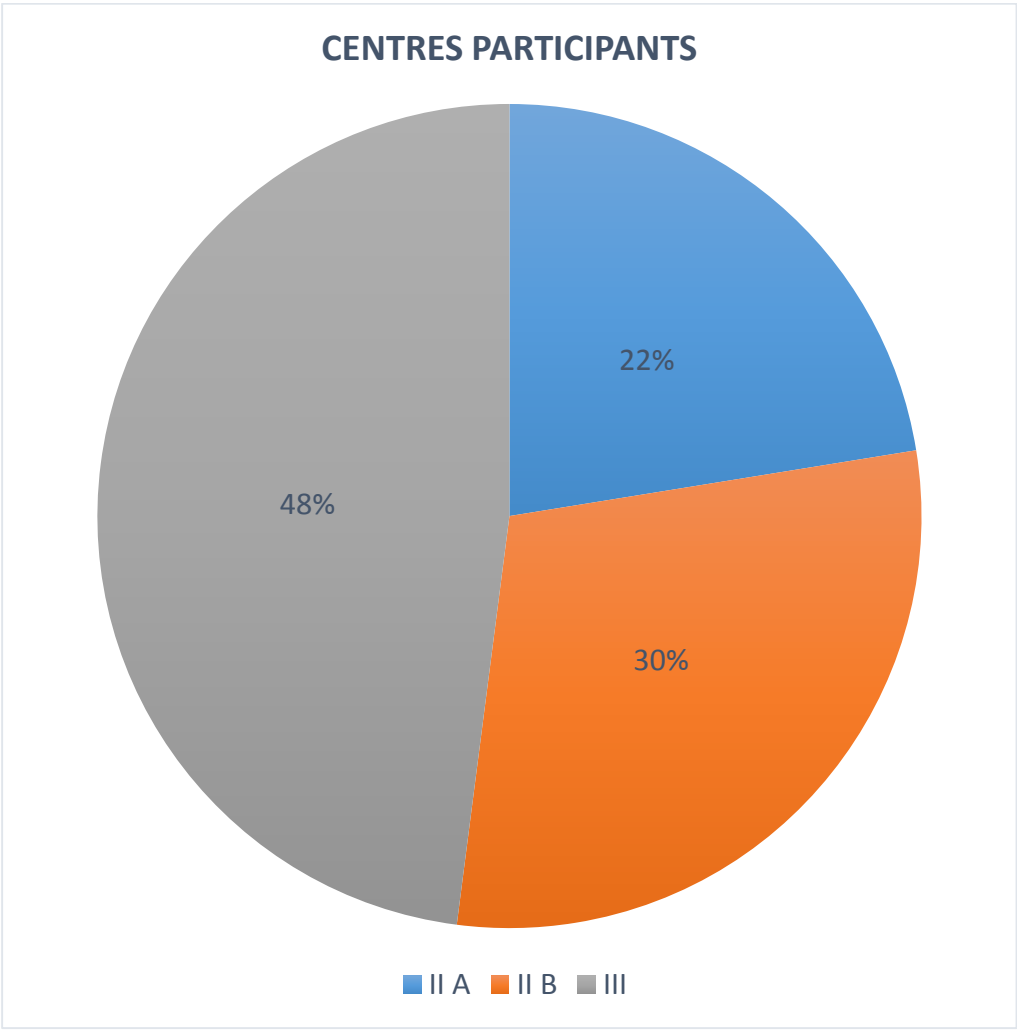


Figure 6: Types des centres hospitaliers participants.



1.2 Connaissance du réseau de santé en périnatalité et de ses recommandations (**ANNEXE 2** question 3).

L'ensemble des centres hospitaliers interrogés a répondu connaître l'existence d'un réseau de santé périnatalité à l'exception de 3 centres localisés au sein d'un même réseau Est parisien.

L'existence de recommandations émises par le réseau a été retrouvée dans 44% des centres. Neuf pourcents des centres ont déclaré ne pas connaître l'existence ou non de recommandations réseau, 47% ont affirmé qu'il n'en existait pas.

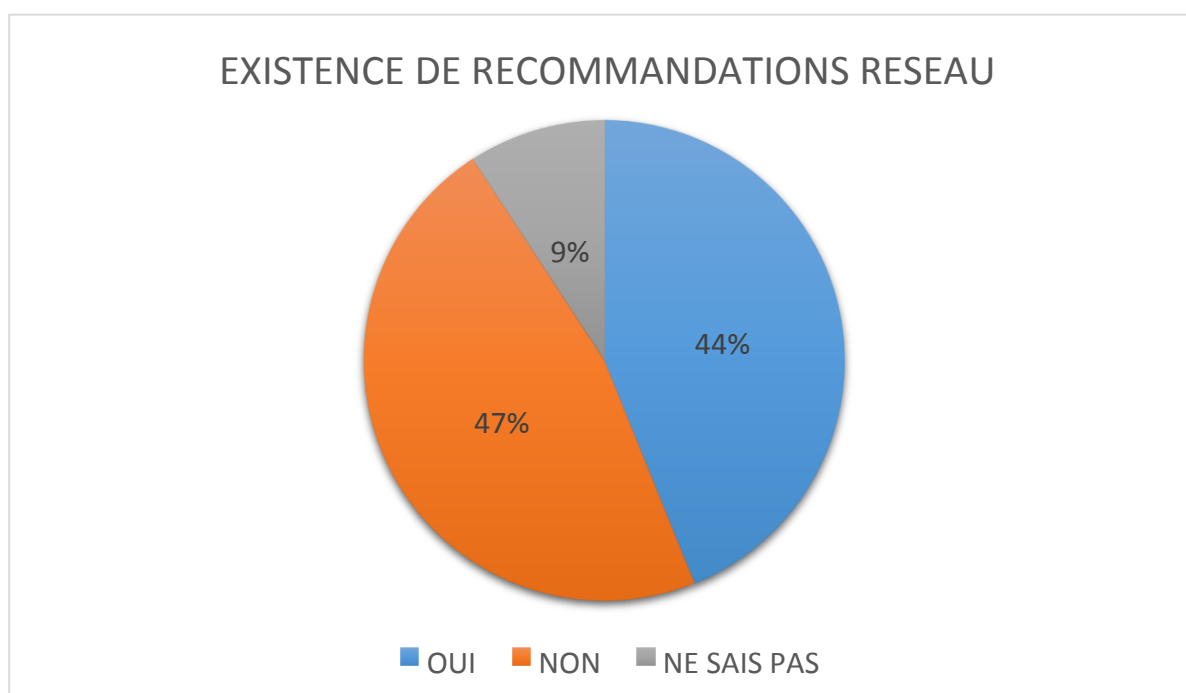


Figure 7: Connaissance de l'existence de recommandations concernant le Palivizumab émises par le réseau.

### 1.3 Modalités pratiques de prescription (**ANNEXE 2** questions 5 à 8).

L'inclusion des enfants est effectuée dans 65 des centres (67%) à partir des recommandations de la Société Française de Néonatalogie, dans 7 centres (7%) à partir de l'AMM, 7 centres (7%) se sont appuyés sur les recommandations de l'American Academy of Pédiatrics.

Dix-neuf centres (19%) ont déclaré appliquer d'autres recommandations telles que :

- La commission de transparence de l'HAS : 4 centres (4%).
- Recommandations du réseau : 4 centres (3%).
- Protocoles de service : 11 centres (12%).

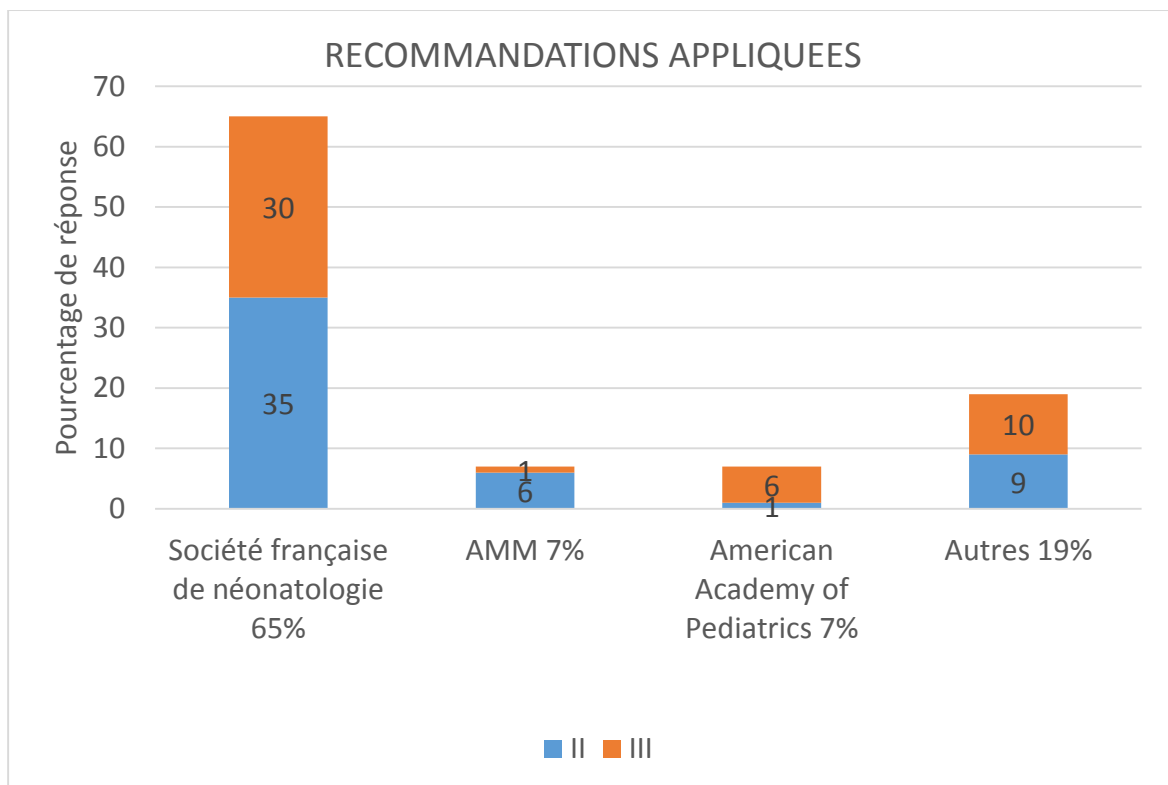


Figure 8: Choix des recommandations appliquées.

L'inclusion des enfants est réalisée dans 51 centres soit 51% des centres participants à partir d'un protocole de service appliqué systématiquement, le réseau périnatal intervient dans 9 centres soit 9% des cas.

Le médecin référent de l'enfant s'occupe de l'inclusion dans 19 centres soit 20% des cas.

Cette inscription se fait par un médecin référent du service de soins dans 20% des cas.

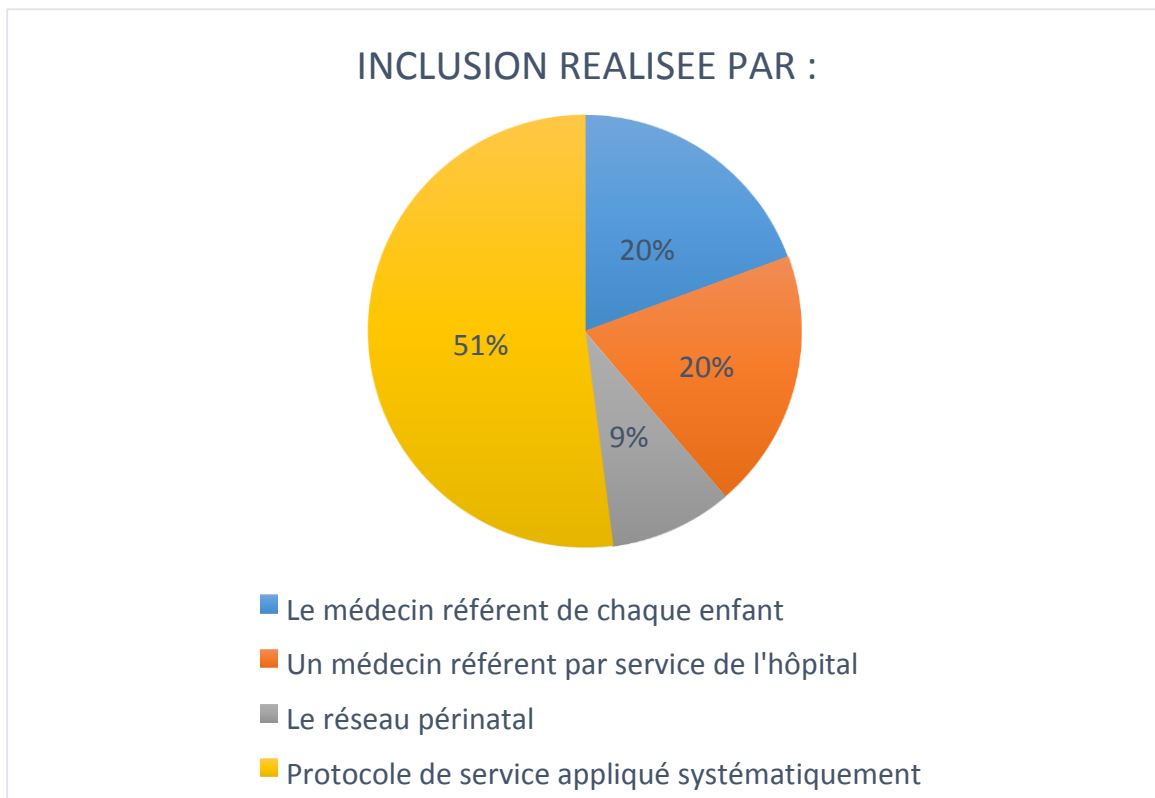


Figure 9: Modes d'inclusion.

L'administration du Palivizumab est effectuée dans 76 centres (78%) à l'hôpital uniquement. Dans 15 centres (16%), elle est partagée entre l'hôpital et les médecins généralistes ou pédiatres libéraux.

Dans 7 centres (6%), l'administration de Palivizumab s'effectue uniquement en ville.

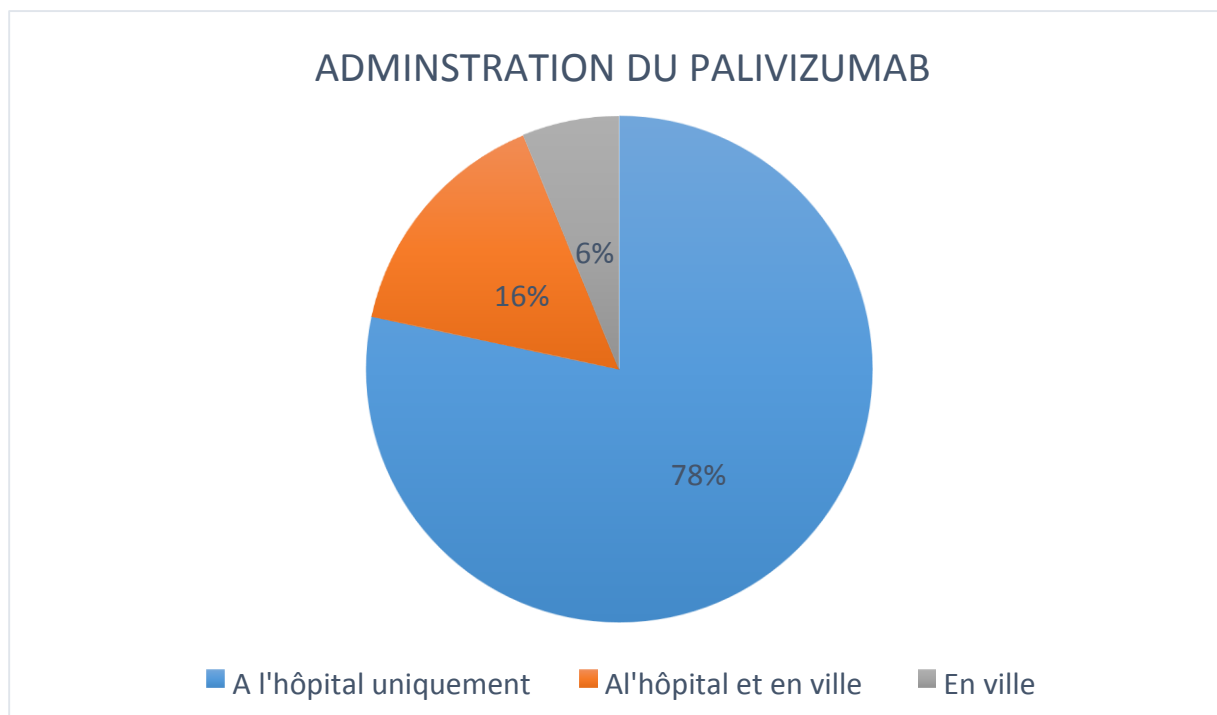


Figure 10: Lieu d'administration du Palivizumab.

Au total, les centres ont déclaré 3852 enfants concernés par la prescription de Palivizumab dont 2895 enfants (75%) au sein des types III et 957 (25%) au sein des types II.

9 centres (9%) n'ont cependant pas répondu à la question dont 6 centres de type III et 3 centres de type II.

#### 1.4 Mise en situation de prescription.

Les résultats présentés ci-dessous excluent les enfants porteurs de cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative.

Enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique (**ANNEXE 2 questions 9 à 11**) :

- Nés à un terme de moins de 28 SA et 6 jours :

L'indication est posée pour tous les enfants dans 89 centres (91%), la notion de DBP à 28 jours de vie est une condition nécessaire dans 6 centres (6%), à 36 SA pour 2 centres (2%).

Un centre (1%) déclare n'inclure aucun enfant.

- Nés à un terme compris entre 29 SA et 31 SA et 6 jours :

Quarante-quatre centres (45%) ont posé une indication pour tous les enfants, 33 centres (34%) ont inclus la notion de DBP à 28 jours de vie et 19 centres (19%) celle de DBP à 36 SA. Deux centres (2%) utilisent des critères propres : terme inférieur à 30 SA, présence de facteurs environnementaux.

En plus de la notion de DBP, 8 centres évoquent la notion de facteurs de risque associés motivant la prescription qui sont la présence d'une fratrie, la garde en collectivité, l'absence d'allaitement, le tabagisme passif.

- Nés à un terme compris en 32 SA et 35 SA et 6 jours :

Vingt-neuf centres (30%) administrent le Palivizumab si présence d'une DBP à 28 jours de vie, 34 centres (35%) si DBP à 36 SA.

Deux centres (2%) ont déclaré inclure tous les enfants, aucun enfant n'est inclus dans 24 centres (24%).

Neuf centres (9%) utilisent d'autres critères comme la persistance d'une oxygénodépendance au moment de l'épidémie ou un âge inférieur à 3 mois, en association aux facteurs de risque précités.

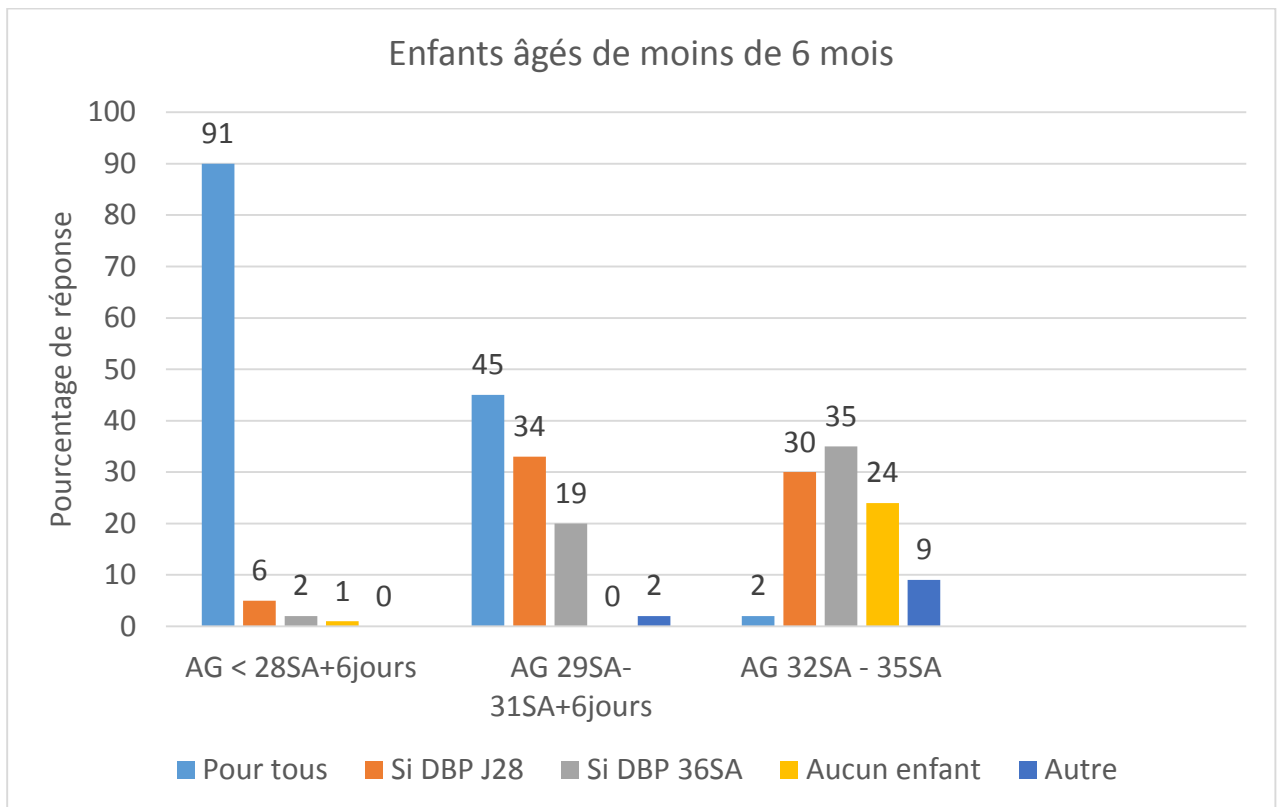


Figure 11: Mises en situation de prescriptions pour les enfants âgés de moins de 6 mois.

Enfants âgés de plus de 6 mois et moins de 1 an au début de la période épidémique (**ANNEXE 2 questions 12 à 14**):

- Nés à un terme de moins de 28 SA et 6 jours :

L'indication est posée pour tous les enfants dans 43 centres (44%), la notion de DBP à 28 jours de vie est une condition nécessaire dans 18 centres (19%), à 36 SA pour 11 centres (11%). 9 centres (9%) déclarent n'inclure aucun enfant. Dix-sept centres (17%) utilisent d'autres critères tels qu'une oxygénodépendance en cours, l'évolution clinique, les facteurs environnementaux, la présence d'un traitement par bronchodilatateurs, corticoïdes inhalés ou diurétiques dans les 2 derniers mois ou dans les 6 derniers mois selon les centres.

- Nés à un terme compris entre 29 SA et 31 et 6 jours :

Onze centres (11%) affirment avoir recours au Palivizumab pour tous les enfants, 20 centres (20%) uniquement si DBP à J28, 21 centres (22%) uniquement si DBP à 36 SA. Vingt et un centres (22%) n'incluent aucun enfant.

Au total, 25 centres (25%) utilisent d'autres critères dont :

- 6 centres évoquent une oxygénodépendance en cours ou durant les 6 derniers mois. - 9 centres évoquent la nécessité d'une dysplasie broncho-pulmonaire traitée dans les 3 ou 6 derniers mois.
- 2 centres évoquent la nécessité d'une association avec des facteurs de risque environnementaux.
- 4 centres précisent une discussion au cas par cas selon l'évolution clinique de l'enfant.

- Nés à un terme compris en 32 SA et 35 SA et 6 jours :

Quarante-six centres ont déclaré n'inclure aucun enfant (47%), 19 centres (19%) administrent le Palivizumab si présence d'une DBP à 28 jours de vie, 12 centres (12%) si DBP à 36 SA, 21 centres (22%) utilisent d'autres critères globalement semblables à ceux cités précédemment.

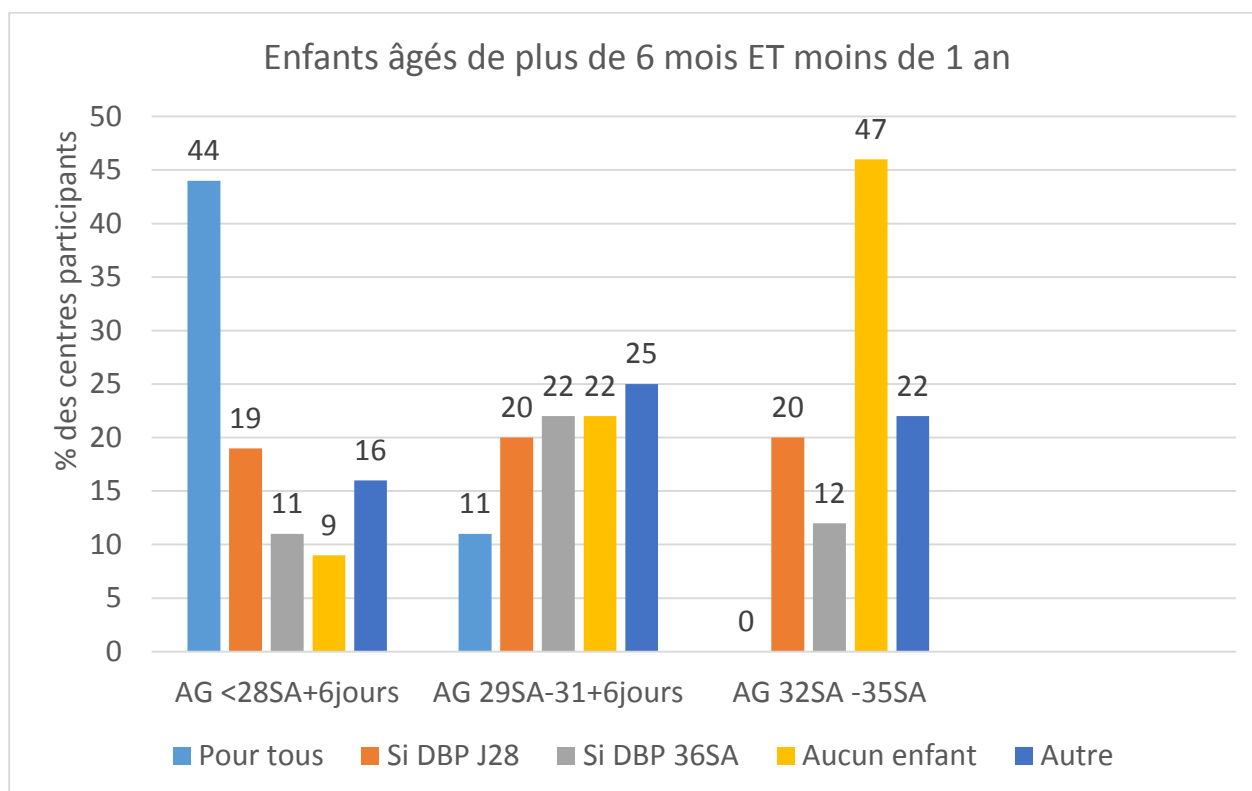


Figure 12: Mises en situation de prescriptions pour les enfants âgés de moins de 6 mois et plus d'un an.

Enfant âgés de plus de 1 an et moins de 2 ans (**ANNEXE 2 question 15**) :

-Douze centres (12%) n'ont pas prescrit le Palivizumab dans cette situation.

-Quarante-neuf centres (50%) ont déclaré l'utiliser si DBP traitée (corticoïdes inhalés, soutien respiratoire, diurétique) au cours des 6 derniers mois, 15 centres (15%) si traitement au cours des 12 derniers mois.

-Treize centres (13%) ont répondu utiliser le Palivizumab si traitement par corticoïdes inhalés ou bronchodilatateurs en l'absence même de DBP sous-jacente.

-Deux centres (2%) ont déclarés inclure tous les enfants nés avant 29 SA.

-Huit centres (8%) ont répondu utiliser d'autres critères dont quatre ont répondu uniquement si oxygénothérapie en cours ou sevrée dans les 3 derniers mois. Les autres centres ont déclaré ne l'utiliser que de manière exceptionnelle si présence d'une pathologie sévère associée.



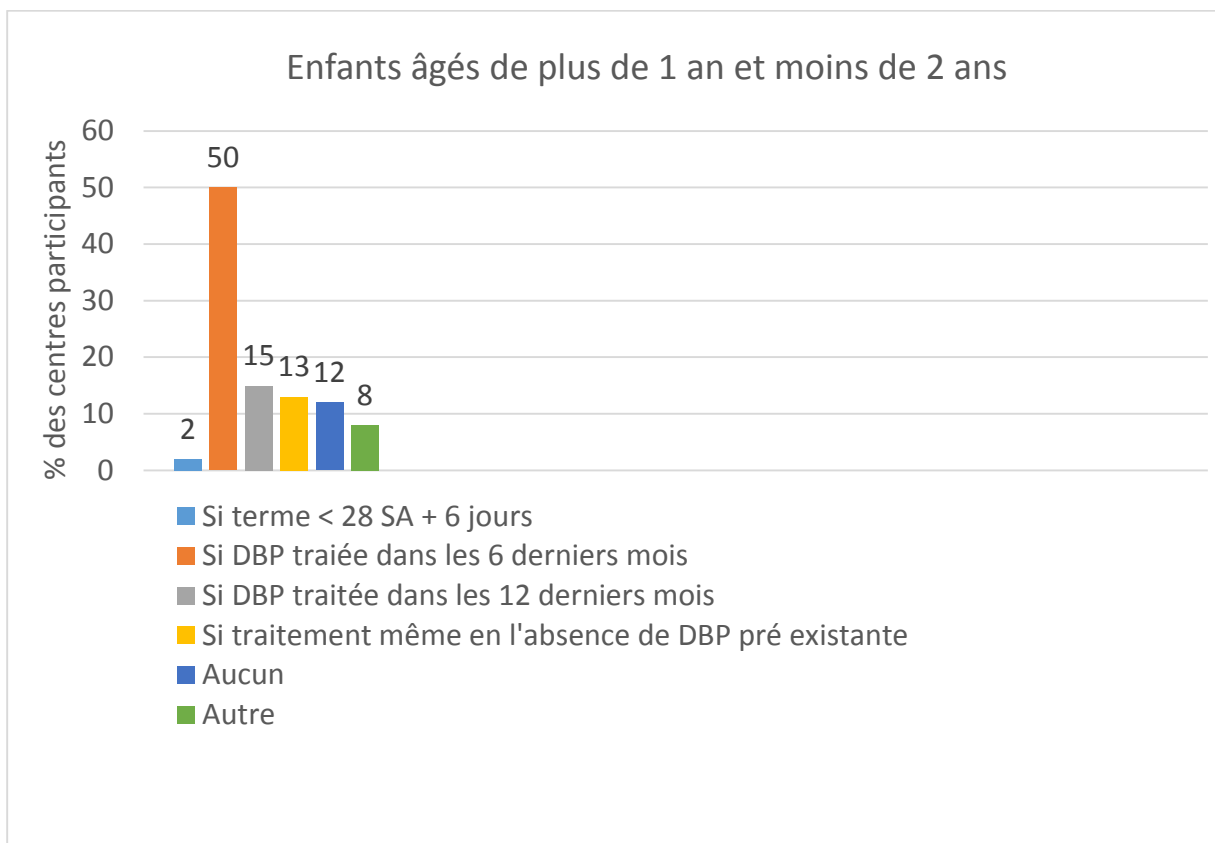


Figure 13 : Mises en situation de prescriptions pour les enfants âgés de plus d'un an et moins de deux ans.

1.5 Arguments incitant / dissuadant la prescription du Palivizumab (**ANNEXE 2** questions 16 et 17).

Les arguments positifs incitant la prescription du Palivizumab qui ont été retrouvés sont :

- Une balance bénéfice risque jugée favorable pour 80 centres soit 82%.
- Une efficacité prouvée citée dans 40 réponses soit 41%.
- Un service médical rendu jugé satisfaisant dans 43 réponses soit 44%.
- La prévention des épisodes de wheezing a été citée par 4% des centres.
- Aucun argument pour 3 centres.

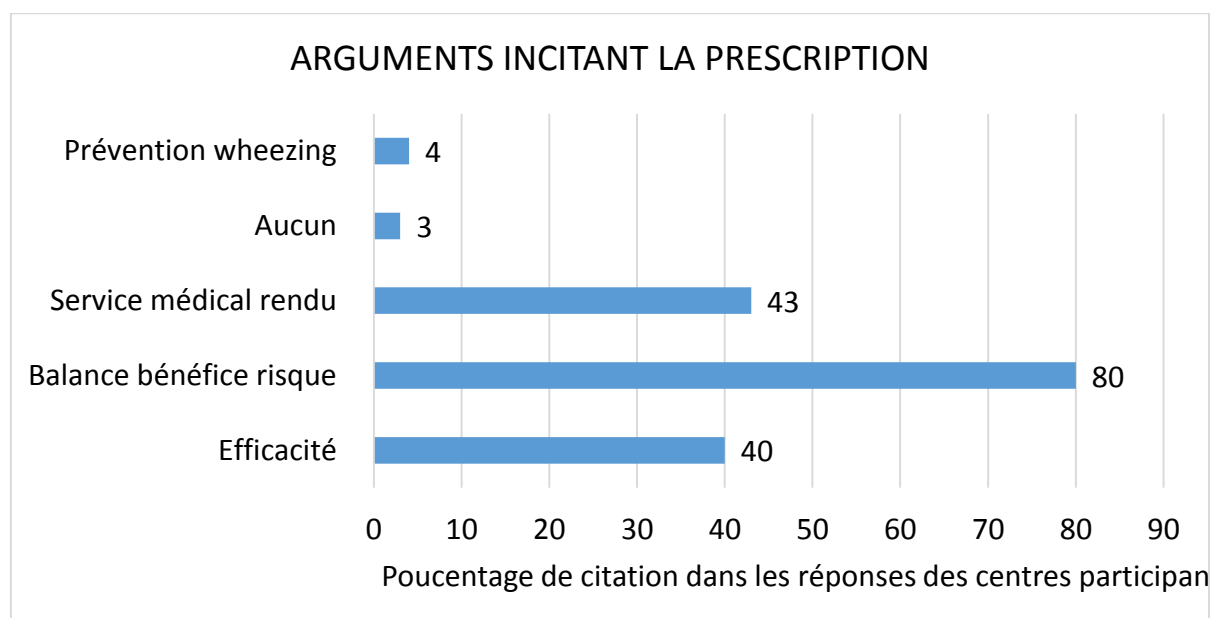


Figure 14: Arguments incitant la prescription de Palivizumab.

Les arguments dissuadant la prescription du Palivizumab sont :

-Le coût, cité dans 72 (74%) réponses des centres participants.

-Les difficultés d'utilisation dans 37 (38%) réponses avec : le nombre d'injections, les difficultés d'observance des familles lorsque la délivrance est hospitalière. -Le service médical rendu a été jugé insuffisant dans 14 réponses (14%).

-Quatre centres ont évoqué la notion de balance bénéfice/douleur liée aux injections (3%).

-Deux centres ont évoqué le problème de manque de recommandations claires (2%).

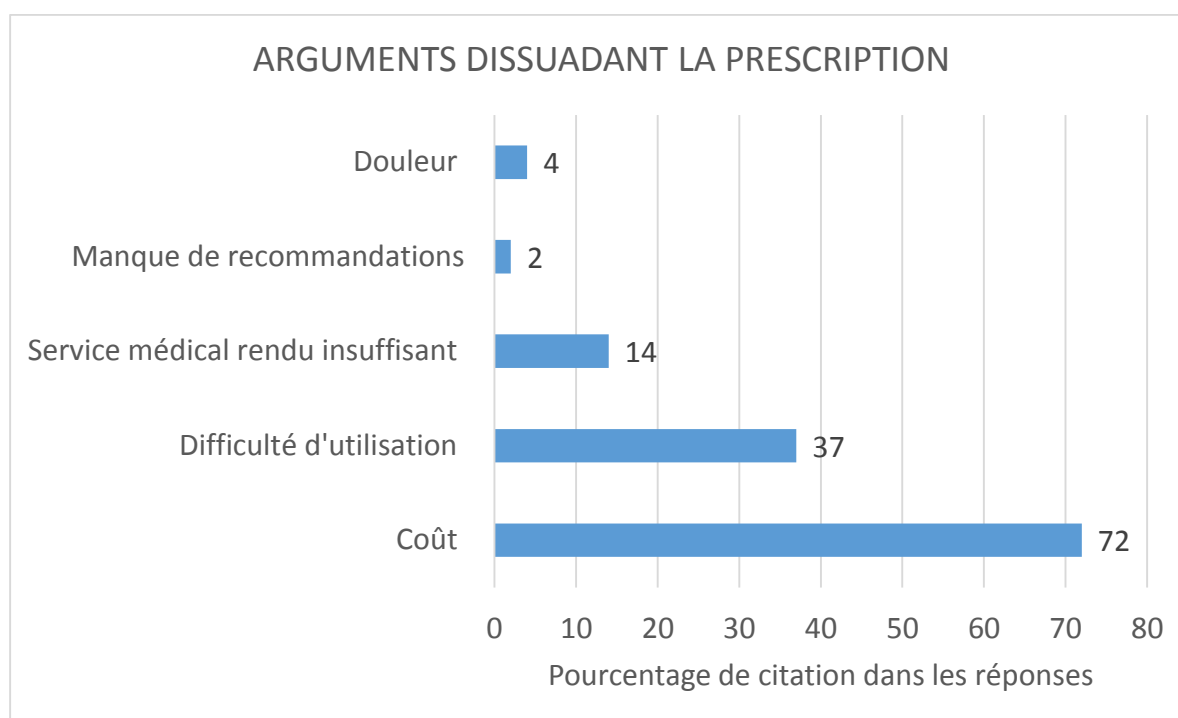


Figure 15: Arguments dissuadant la prescription de Palivizumab.

1.6 Facteurs environnementaux et pathologies conditionnant potentiellement la prescription (**ANNEXE 2** questions 18 et 19).

La présence d'un tabagisme parental actif a été citée dans 32% des réponses.

La présence d'une fratrie incite la prescription dans 56% des centres participants, certains précisent l'âge de moins de 5 ans au sein de la fratrie.

Cinquante-quatre pourcents des centres ont répondu que le mode de garde en collectivité conditionne leur prescription.

La notion d'asthme familial semble orienter vers la prescription 11% des centres.

L'absence d'allaitement a été décrite comme facteur de risque dans 3% centres.

Enfin, 31% des centres ne sont orientés par aucun de ces facteurs environnementaux.

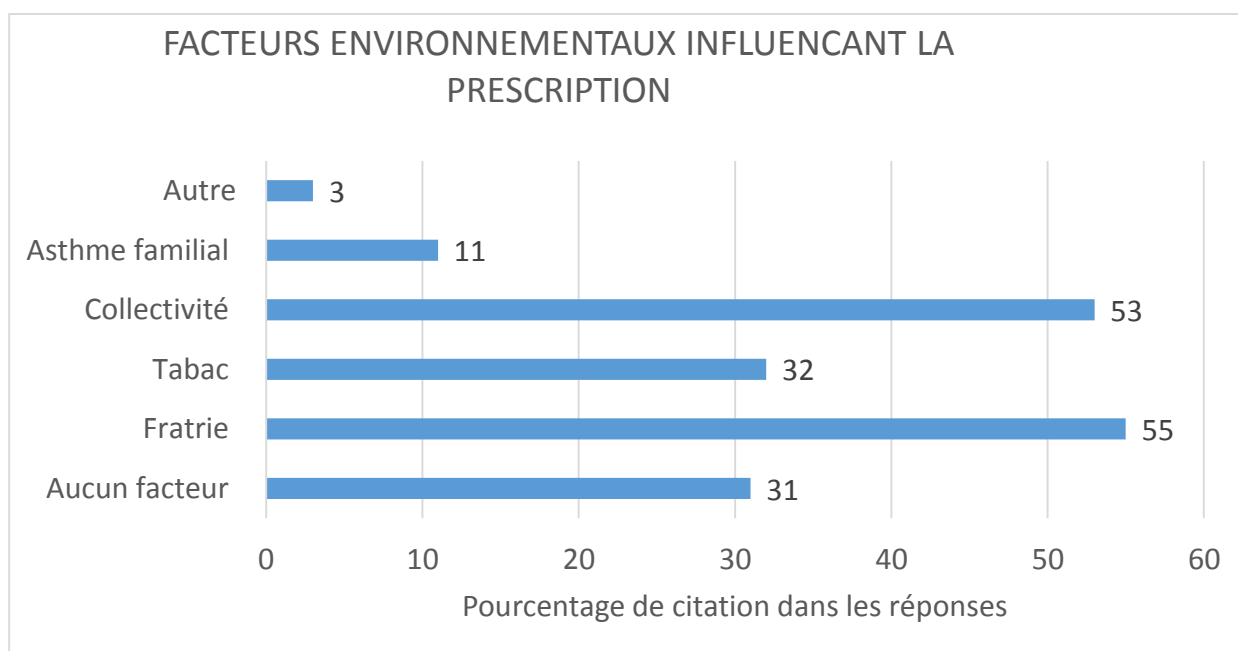


Figure 16: Facteurs environnementaux influençant la prescription de Palivizumab.

Les pathologies associées conditionnant la prescription sont :

- La mucoviscidose pour des 71% des centres participants.
- La présence d'une hernie diaphragmatique dans 64% des centres.
- La présence d'une malformation des voies aériennes, poumon ou cage thoracique pour 76% des réponses.
- La présence d'un retard de croissance intra utérin pour 4% des centres.
- La présence d'un déficit immunitaire dans 51% des réponses.
- La présence d'une pathologie neuromusculaire a été citée par 2 centres ainsi que l'atrésie de l'œsophage.
- Un centre évoque la maladie Pierre Robin.
- Six pourcents des centres ne préconisent le Palivizumab pour aucune des pathologies décrites ci-dessus.

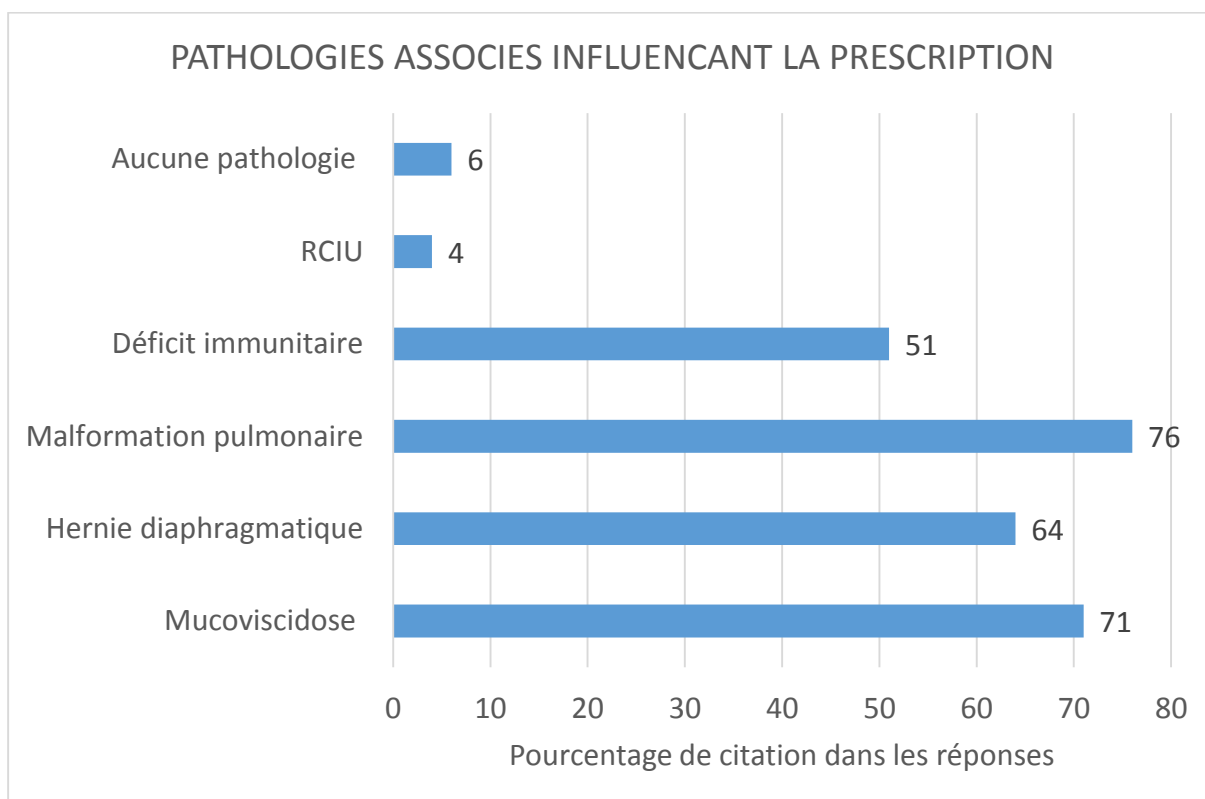


Figure 17: Pathologies associées influençant la prescription de Palivizumab.

### 1.7 Mesures préventives délivrées (**ANNEXE 2** question 20).

On observe que les conseils concernant la lutte contre le tabagisme passif sont délivrés dans 89% des centres, la vaccination anti-grippale de l'enfant de plus de 6 mois dans 74% des centres et de l'entourage dans 81% des centres.

La mise à jour de la vaccination anti-coqueluche de l'entourage est préconisée dans 84% des centres.

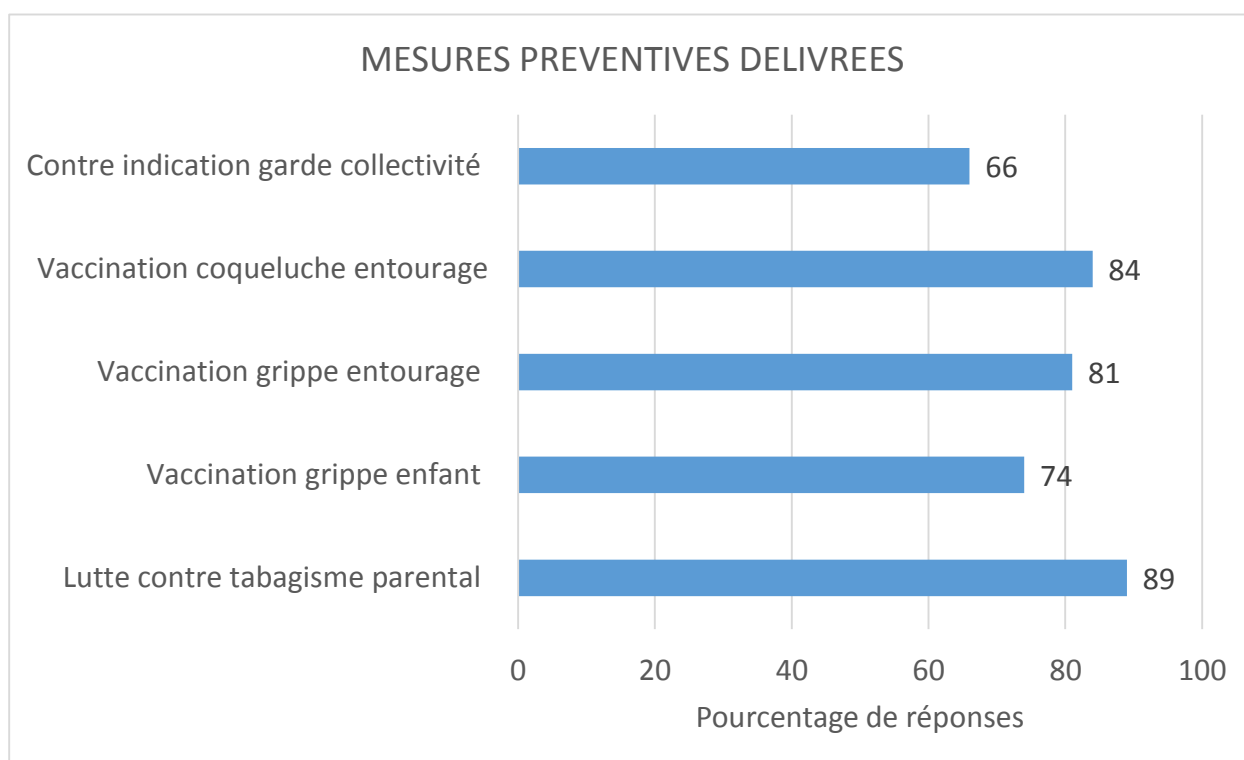


Figure 18: Mesures préventives délivrées.

## 2. ANALYSE COMPARATIVE : INFLUENCE DU RESEAU DE SANTE EN PERINATALITE

### 2.1 Description des échantillons étudiés.

Au sein des régions possédant des taux de participation interprétables dans le grand ouest, deux groupes ont été réalisés : recommandations déclarées dans le réseau/ absence de recommandation déclarée.

Les centres hospitaliers des régions du Limousin, du Poitou Charentes et la Normandie ont déclaré la présence de recommandations émises par le réseau de santé en périnatalité alors que ceux de la région Midi-Pyrénées et Aquitaine ont déclaré l'absence de recommandations.

Le taux de participation global pour les régions sélectionnées a été de 89,6% dont :

- Région Limousin : 4/4 centres hospitaliers participant soit 100% de participation.
- Région Poitou Charentes : 4/6 centres hospitaliers participant soit 67% de participation.
- Région Midi-Pyrénées : 9/10 centres hospitaliers participant soit 90% de participation.
- Région Aquitaine : 9/9 centres hospitaliers participant soit 100% de participation.
- Région Normandie : 9/11 centres hospitaliers participant soit 81% de participation.

Au total, 34 centres ont été inclus dont 16 centres-hospitaliers dans le groupe « présence de recommandations réseau » et 18 centres-hospitaliers dans le groupe « absence de recommandation réseau ».

### 2.2 Comparaison de l'homogénéité du choix des recommandations appliquées.

Afin d'apprécier l'homogénéité du choix des recommandations appliquées, le nombre de réponses similaires a été calculé au sein de chaque réseau des groupes « présence de recommandations réseau » et « absence de recommandation réseau ».

Pour rappel, l'hypothèse nulle était qu'il n'existait pas de différence sur le nombre de réponses similaires entre les deux groupes.

A titre indicatif, on dénombrait 75% de réponses similaires dans le groupe « présence de recommandations » et 61% dans le groupe « absence de recommandation ». Le tableau de contingence réalisé est présenté en Annexe. (**ANNEXE 5**)

Résultats :  $p = 0,47$  avec Odds Ratio 1,87 IC 95% [0.35 ; 11.31].

$p\text{-value} > 0,05$ , le test est donc non significatif, l'hypothèse nulle ne peut donc pas être rejetée.

Il ne semble pas y avoir de différence statistique significative entre le groupe « présence » ou « absence » de recommandations réseau.

### 2.3 Comparaison de l'homogénéité des réponses aux mises en situation.

Pour chaque situation de mise en pratique, le nombre de réponses identiques a été calculé. Le même type de tableau de contingence que celui présenté en Annexe a été réalisé pour chaque item.

Les pourcentages de réponses similaires dans les deux groupes sont présentés à titre indicatif. La p-value est supérieure à 0,05 dans les différents items, on ne peut donc pas conclure de la présence ou de l'absence de différence significative entre les deux groupes avec un risque d'erreur  $\beta$

Réponses identiques	Présence de recommandations			Absence de recommandation			Résultats		
	OUI	NON	%	OUI	NON	%	P	OR	IC
<b>Age &lt;6mois:</b>									
AG <28 SA + 6jours	16	0	100	16	2	88,8	0,19	INF	[0.168 ; INF]
AG 28-31SA+6jours	11	5	68,7	10	8	55,5	0,49	1,73	[0.35 ; 9.22]
AG 32-35 SA	7	9	43,7	9	9	49,9	0,74	0,78	[0.16 ; 3.66]
<b>Age 6mois-1an:</b>									
AG<28SA+6jours	7	9	43,7	8	10	44,4	1	0,97	[0.20 ; 4.61]
AG 28-31SA+6jours	6	10	37,5	6	12	33,3	1	1,19	[0.23 ; 6.14]
AG 32-35 SA	10	6	62,5	9	9	49,9	0,51	1,64	[0.35 ; 8.19]
<b>Age 1an - 2ans:</b>	10	6	42,5	9	9	49,9	0,51	1,64	[0.35 ; 8.19]

Tableau 1: Comparaison de l'homogénéité des réponses aux mises en situation.



#### 2.4 Comparaison de l'homogénéité des réponses aux mesures préventives délivrées.

On a observé 9 réponses identiques sur 16 soit 56,2% dans le groupe « présence de recommandations » et 12 réponses sur 18 soit 66,6% dans le groupe « absence de recommandation ». Le tableau de contingence est présenté en annexe. (**ANNEXE 6**)

Résultats : p value 0,72 avec OR= 0,65 et IC 95% [0.13 ; 3.19].

Les données statistiques ne permettent pas de mettre en évidence une différence significative de la présence ou de l'absence de recommandations sur l'homogénéisation des réponses.

## IV) DISCUSSION

L'objectif principal de cette étude était de décrire les modalités de prescription du Palivizumab en France. Il est observé que cette prophylaxie est réalisée principalement à l'hôpital pour 78% des centres, l'inclusion s'effectuant par un protocole de service pour 51% des centres. Les recommandations de la SFN sont en théorie appliquées dans 67% des centres. Il existe des variations de prescriptions importantes selon les mises en situation pratique. On a retrouvé une influence de la notion de dysplasie broncho-pulmonaire avec des choix sur sa définition différents. Dans certaines situations, 20% des centres inclus les enfants présentant une dysplasie broncho-pulmonaire à J28, 20% les enfants présentant une dysplasie broncho-pulmonaire à 36 SA, 25% appliquent leurs propres protocoles de service. Il apparaît au sein de certains protocoles de service la nécessité d'une association à des facteurs environnementaux. En effet, seuls 31% des centres déclarent ne pas être influencé par ces facteurs. Enfin, 70% des centres auraient recours à des prescriptions hors-AMM pour certaines pathologies (mucoviscidose, malformation pulmonaire, hernie diaphragmatique...). L'objectif secondaire était de s'interroger sur le rôle que pourrait apporter les réseaux de santé en périnatalité dans la prophylaxie par Palivizumab. Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative de l'émission de recommandations par le réseau sur l'homogénéité des réponses. Cependant, le rôle des réseaux d'aval peut être intéressant dans l'exécution de protocole comme nous verrons ultérieurement.

L'enquête a recueilli les réponses de 98 centres au total soit un taux de participation global au niveau national de 41,8%.

La répartition des centres hospitaliers participants montre que l'enquête a couvert l'ensemble du territoire malgré un taux de participation des centres de type II de 30,3%.

Un taux de participation de 71,2% des centres de néonatalogie de type III permet une analyse relativement représentative et significative des modalités de prescription en France dans ce type d'unité.

La liste des centres participants est disponible en annexe (**ANNEXE 4**).

La question portant sur le nombre d'enfants ayant bénéficié d'une prophylaxie durant la saison 2013-2014 permet d'établir une vision globale du nombre d'enfants concernés par cette enquête ainsi que la répartition des prescriptions selon le type de centre.

Ainsi, 3852 enfants sont concernés par cette étude. Au sein de cette cohorte, la prophylaxie est effectuée pour 957 enfants (soit 25%) par des centres hospitaliers de type II et pour 2895 enfants (soit 75%) par des centres hospitaliers de type III.

L'enquête EPIPAGE 2 réalisée en 2011 a inclus au total 6696 naissances vivantes entre 22 SA et 34 SA dans 25 régions au cours d'une saison, la population de cette étude correspond à 41,2% de ces données (sachant qu'il s'agit d'un nombre de naissances vivantes et non du nombre d'enfants ayant survécu et pouvant bénéficier de la prophylaxie) (2). Selon la commission de transparence basée sur une étude réalisée en 2005, 5000 enfants seraient concernés par la prophylaxie chaque année.

L'observation sur les modalités d'inclusion des enfants a retrouvé que 52% des centres participants posent l'indication via un protocole de service appliqué systématiquement. Plusieurs centres ont précisé que l'élaboration de ces protocoles est réalisée de manière collégiale en concertation avec les différents médecins du service. Un médecin référent par service est responsable de l'inclusion pour 20% des centres alors que l'inscription s'effectue par le médecin référent de chaque enfant pour 20% des centres. Enfin, le réseau périnatal intervient dans 9 centres soit 9% des cas. (Figure 9).

Cependant, malgré l'existence d'un médecin référent de service ou d'un protocole appliqué, la discussion d'inclusion reste bien réalisée après concertation médicale.

La grande majorité des centres administre les injections de Palivizumab dans le cadre hospitalier.

Soixante-dix-huit pourcent des centres réalisent les injections uniquement à l'hôpital.

Plusieurs facteurs participent à une organisation principalement hospitalière de la prophylaxie par Palivizumab.

Tout d'abord, il est précisé en 2004 par la commission de transparence de l'HAS que la prescription doit être hospitalière et par le pédiatre qui suit l'enfant (39).

Les enfants nés prématurés bénéficient généralement d'un suivi avec des consultations hospitalières de néonatalogie propices à la prise en charge globale de l'enfant. De plus, la réalisation d'une injection de Palivizumab est contraignante. En effet, la préparation du produit est minutieuse. Une fois reconstituée, la solution de Palivizumab doit rester à température ambiante pendant 20 minutes au moins, jusqu'à ce qu'elle devienne limpide. La solution ne contient pas de conservateur et doit être administrée dans les 3 heures suivant sa préparation. Tout cela nécessite une organisation, avec un temps de consultation plus long qu'une consultation classique.

Pourtant, pour 22% des centres restant, l'administration est rétrocédée à la ville et réalisée également par les pédiatres ou médecins généralistes libéraux. Cela nécessite une organisation qu'il serait intéressant de connaître avec probablement un rôle des réseaux de santé d'aval. Les avantages de cette organisation sont une amélioration de l'accès aux soins ainsi qu'une amélioration de l'observance.

En effet, l'efficacité du Palivizumab réside en grande partie dans le respect du nombre et de l'intervalle entre chaque injection (43).

Sa demi-vie d'élimination étant d'environ de 20 jours, plusieurs études ont démontré une corrélation entre l'observance du traitement et le taux de ré-hospitalisation pour bronchiolite. Une revue de la littérature a retrouvé qu'annuler ou décaler une injection était statistiquement associé à une augmentation significative du risque de ré-hospitalisation (4,4% versus 2,4%) (44) (45).

L'injection de Palivizumab intra musculaire mensuelle constitue une contrainte importante pour certaines familles vivant éloignées d'un centre hospitalier et peut être à l'origine d'un défaut d'observance.

Une étude menée au CHU de Clermont Ferrand (pratiquant une rétrocession aux pharmacies de ville) a observé l'impact du réseau ville-hôpital sur l'observance au traitement durant la saison 2012-2013. Cette étude a comparé l'observance durant une saison ayant bénéficié d'une intervention éducative coordonnée ville / hôpital avec la saison précédente n'ayant pas bénéficié de cette intervention.

Les résultats retrouvaient une différence significative avec une observance observée de 59,7% contre 32,9% la saison précédente. Il n'était pas retrouvé de différence significative sur le nombre de ré-hospitalisation au sein de cette étude (46).

Le développement de ces réseaux ville-hôpital pourrait être une organisation intéressante dans la prophylaxie du Palivizumab.

Une partie de l'étude vise à évaluer les recommandations choisies en France ainsi que leur application à travers des mises en situation pratique.

L'enquête a mis en évidence une application majoritairement des recommandations émises par la Société Française de Néonatalogie (67% des réponses).

L'AMM et les recommandations de l'AAP représentent chacune 7% des déclarations avec en majorité des centres de type II pour l'AMM et de type III pour celles de l'AAP.

Les autres centres ont déclaré appliquer des protocoles internes à leur service (10% des réponses), dont les modalités n'ont pas été précisées mais ils étaient décrits comme une synthèse des différentes recommandations.

Tout d'abord, il est important de remarquer qu'il existe des différences entre les recommandations des sociétés savantes comme présenté en introduction (figures 3-5). En France, il est intéressant de souligner que la commission de transparence de l'HAS émet des indications plus restreintes que la Société Française de Néonatalogie. Il est étonnant de voir que les conditions de remboursement divergent des recommandations émises par la principale société savante française en la matière influençant pourtant la majorité des médecins.

Par exemple, contrairement à la SFN qui inclus tous les enfants nés à un terme inférieur à 32 SA âgés de moins de 6 mois, la commission de transparence rajoute la nécessité d'une dysplasie broncho-pulmonaire à J28 y compris pour les enfants nés à un terme < 29 SA. Pourtant, il n'apparaît pas de données intégrant la notion de dysplasie broncho-pulmonaire dans l'étude observationnelle longitudinale sur laquelle se basent ces recommandations, on peut donc s'interroger sur l'origine de cette nuance apportée.

De plus, dans sa conclusion, la commission de transparence précise que la représentativité des centres hospitaliers et des enfants n'est pas garantie dans cette étude et qu'elle ne permet pas de conclure quant au risque de survenue d'une hospitalisation liée au VRS. Il pourrait être intéressant d'envisager une réactualisation des données jugées incomplètes en 2007.

Une partie de l'enquête était constituée de mises en situation pratique.

Les réponses les plus unanimes sont celles pour lesquelles les sociétés savantes ont émis des recommandations similaires : 91% de réponses identiques dans la population des <29 SA âgés de moins de 6 mois et 50% de réponses identiques chez les enfants âgés de plus de 1 an et moins de 2 ans.

Cependant, même dans certaines situations où les recommandations sont claires et unanimes, il apparaît une différence entre la théorie et la pratique.

Il est intéressant de remarquer que 67% des centres déclarent suivre les recommandations de la SFN mais, bien que celle-ci préconise une prophylaxie par Palivizumab pour tous les enfants âgés de moins de 6 mois nés à un terme inférieur à 32 SA, seul 45% des centres l'ont appliqué dans les mises en situation pratique. Selon les questions, les réponses correspondaient de 12 à 45% aux recommandations SFN. Cela souligne bien les difficultés pour les praticiens à appliquer ces recommandations devant leurs divergences.

Dans le reste des questions, force est de constater qu'il existe de nombreuses différences de prescriptions selon l'âge réel et gestationnel de l'enfant.

Il apparaît que plus l'âge gestationnel et/ou l'âge réel de l'enfant sont importants, moins les prescriptions sont homogènes.

La présence d'une DBP est un facteur prédictif respiratoire faisant partie intégrante de la réflexion sur l'indication du Palivizumab en néonatalogie.

On constate des critères très hétérogènes par exemple dans une population d'enfants âgés de plus de 6 mois et de moins de un an nés à un âge gestationnel compris entre 29 et 32 SA.

Vingt-cinq pourcents des centres ont utilisé leur propre protocole selon des critères bien précis : oxygénodépendance, facteurs de risques environnementaux, DBP traitée dans les 3 à 6 derniers mois, évolution clinique respiratoire de l'enfant, asthme du nourrisson... Seulement 11% des centres déclarent avoir recours au Palivizumab pour les enfants présentant une DBP à J28 conformément aux recommandations de l'AAP et de la commission de transparence de l'HAS et seulement 22% si DBP à 36 SA comme le préconise la SFN et l'AMM.

Il existe des discordances entre les différentes recommandations sur la prescription du Palivizumab selon la notion utilisée de dysplasie broncho-pulmonaire.

En effet, pour les enfants âgés de plus de 1 an et moins de 2 ans nés à un âge gestationnel compris entre 32 SA et 35 SA alors que la SFN et l'AMM posent une indication du Palivizumab si présence d'une DBP traitée au cours des 6 derniers mois, la commission de transparence introduit la nécessité supplémentaire d'une DBP à J28. L'AAP ne recommande une prophylaxie au cours de la deuxième année que si DBP en cours de traitement.

Il en découle en pratique des prescriptions dispersées correspondant dans 50% aux recommandations émises de la SFN à savoir DBP traitée (corticoïdes inhalés, soutien respiratoire, diurétique) au cours des 6 derniers mois. Quinze pourcents ont déclaré l'utiliser si DBP traitée au cours des 12 derniers mois, 13% l'ont utilisé si l'enfant bénéficiait d'un traitement par corticoïdes inhalés ou bronchodilatateurs en l'absence même de DBP présente durant la période néonatale.

Cette notion floue peut contribuer à une hétérogénéité des prescriptions.

La nouvelle dysplasie broncho-pulmonaire définie par Jobe utilise toujours ces dates clés du 28ème jour mais redéfini selon des critères plus précis en :

- Absente : absence d'oxygénothérapie ou soutien ventilatoire à 28 jours.
- Légère : oxygénothérapie ou soutien ventilatoire ou soutien ventilatoire à J28, en air ambiant à 36 SA.
- Modérée : oxygénodépendance inférieure à 30% à 36 SA.
- Sévère : oxygénodépendance supérieure à 30% ou soutien ventilatoire par pression positive continue nasale à 36 SA (11).

Il pourrait être intéressant d'harmoniser les recommandations en intégrant ces termes précis afin de parvenir à une meilleure homogénéisation des pratiques.

L'enquête a cherché à identifier si des facteurs environnementaux conditionnent la prescription de Palivizumab.

Les facteurs environnementaux les plus cités sont la présence d'une fratrie (56%) et la décision de mode de garde en collectivité (54%). La présence d'un tabagisme passif peut influencer la prescription dans 31% des centres et la notion d'asthme familial dans 11% des cas. L'absence d'allaitement fait partie des facteurs de risque de 3% des centres.

Il est apparu que seulement 31% des centres ne prennent pas en compte la présence de facteurs environnementaux dans leur prescription.

Aussi, dans cette étude ces facteurs semblent influencer grandement la prescription avec 70% des centres sensibilisés. Dans certains centres hospitaliers, ces facteurs environnementaux peuvent faire partie des modalités d'inclusion en s'intégrant en tant que facteurs de risque au sein de protocoles.

Nous pouvons nous en étonner alors qu'aucun de ces éléments ne sont cités dans les recommandations. Il est simplement spécifié dans la commission de transparence de l'HAS que « Les facteurs liés à l'environnement socio-familial (fratrie scolarisée ou en crèche, tabagisme parental important, lieu de résidence en milieu urbain ou en région Nord de la France) ne constituent pas en soi des indications, mais sont des facteurs à prendre en considération lors de l'analyse au cas par cas. »

Quelques études tendent à montrer l'influence de ces facteurs dans le devenir respiratoire de l'enfant né avant terme.

Une première étude observationnelle prospective FLIP 2 menée en Espagne en 2005-2006 puis 2006-2007, a cherché à identifier quelles sont les facteurs de risque de réhospitalisation pour infection à VRS chez des enfants nés entre 32 et 35 SA (47).

En prolongement de cette étude, l'équipe du Dr Carbonell en 2014 a cherché à affiner et identifier l'impact de ces facteurs prédictifs sur le risque d'infection à VRS au sein de la population des enfants nés à un âge gestationnel compris entre 32 et 35 SA.

Les facteurs analysés comprenaient la naissance à proximité de la période épidémique, la présence d'une fratrie de plus de 2 enfants, le tabagisme passif, l'allaitement, le petit âge gestationnel, le sexe masculin, la présence d'asthme ou d'eczéma dans la famille.

Il est apparu que la naissance dans les 10 semaines précédant l'épidémie était le facteur le plus prédictif d'un risque d'infection à VRS.

L'association d'une combinaison de facteurs de risque permettait l'identification plus précise des enfants à risque de ré-hospitalisation pour infection à VRS notamment naissance à proximité de la période épidémique, présence d'une fratrie en âge scolaire et allaitement maternel inférieur à 2 mois. Un modèle de calcul de risque a été issu de cette étude visant à affiner l'identification des enfants nés entre 32 SA et 35 SA à risque d'infection sévère à VRS (48).

Une étude rétrospective Italienne menée en 2011 a appliqué ce modèle Espagnol sur cette même population d'enfants nés entre 32 SA et 35 SA à partir des données épidémiologiques Italienne. Elle a retrouvé une efficacité de ce modèle avec 68% des cas identifiés à risque permettant d'établir un nombre nécessaire d'enfant à traiter de 13,4 pour prévenir 80% des hospitalisations (49).

Ces marqueurs permettent d'affiner l'identification des nouveaux nés avant terme à risque mais on ne retrouve pas d'étude ayant cherché l'efficacité du Palivizumab en tenant compte de ces facteurs.

Outre ces facteurs, l'enquête a étudié les arguments incitant ou dissuadant la prescription du Palivizumab.

Dans les arguments incitant la prescription, l'argument le plus cité est une balance bénéfice risque favorable dans 80% des réponses.

Il est intéressant de souligner que seulement 41% des médecins interrogés considèrent le Palivizumab comme efficace et seulement 43% comme présentant un service médical rendu satisfaisant.

Une revue de la littérature Cochrane a établi que de nombreuses études contre placebo retrouvent une efficacité en terme de ré-hospitalisation (RR 0.49 ; IC 95% [0.37 ; 0.64]) cependant aucune différence significative en terme de mortalité (RR 0.69 ; IC 95% [0.42 ; 1.15]) (37).



La prévention des épisodes récurrent de wheezing apparaît dans seulement 4% des réponses. L'étude EPIPAGE décrit cependant une augmentation des toux chroniques et crises d'asthme significative chez l'enfant né prématuré par rapport à une population standard (12).

De nouvelles études tendent à montrer que la prophylaxie par Palivizumab pourrait avoir un lien dans la diminution de la morbidité respiratoire de l'enfant né avant terme.

Une étude observationnelle cas-témoins multicentrique Japonaise a été menée en 2007-2008 sur une cohorte de 444 enfants nés à un âge gestationnel compris entre 33 et 35 SA et a réalisé un suivi de 3 ans. Le diagnostic d'épisodes de wheezing récurrent a été posé pour 6,4% des enfants du groupe ayant reçu le Palivizumab et 18,9% des enfants n'ayant pas reçu la prophylaxie soit une différence significative ( $P < 0,01$ ) (50).

Une autre étude parue dans la revue « Chest » en 2015 a réalisé une évaluation de l'évolution respiratoire d'enfants nés à un terme inférieur à 29 SA entre 2002-2003. Soixantetrois enfants d'un âge moyen de 8,9 ans ont été inclus, 30 avait reçu le Palivizumab et 33 n'en avait pas reçu en période néonatale. A noter que 53% des enfants du groupe Palivizumab comparé à 33% dans le groupe sans Palivizumab avait présenté une dysplasie broncho-pulmonaire. On a noté qu'il existe une différence significative ( $P = 0,008$ ) dans la survenue de wheezing récurrent dans les deux premières années avec 27% dans le groupe Palivizumab contre 70% dans le groupe sans Palivizumab. En revanche, durant la période scolaire les tests portés sur l'hyper-réactivité bronchique, la spirométrie, la mesure du volume pulmonaire, test au monoxyde d'azote était dans les limites de la normale sans différence significative entre les deux groupes (51).

Il s'agit de premières études, il y aurait donc un intérêt à évaluer dans de futures études, l'impact que constitue le Palivizumab dans la prévention des complications respiratoires à moyen et long terme de l'enfant prématuré.

Dans les arguments dissuadant la prescription, il est étonnant de constater que le coût est l'argument le plus souvent cité (présent dans 72% des réponses).

Le coût unitaire moyen de la prophylaxie d'une saison a été estimé à 5339 euros en théorie avec un coût moyen en situation évalué à 2540 euros (certains enfants commençant la prophylaxie en cours de saison épidémique) (36).

Cependant cette étude coût/efficacité a été réalisée avec les tarifs en vigueur en 2006. Bien qu'il reste élevé, le prix du produit a diminué avec un tarif de 461 euros le flacon de 50 mg en 2015 contre 545 euros en 2006 et un tarif de 765 euros le flacon de 100 mg en 2015 contre

905 euros en 2006. Il faudrait donc réaliser de nouvelles études cout/efficacité pouvant tenir compte également des nouvelles données concernant le devenir respiratoire de ces enfants prématurés.

Cette frilosité à utiliser un nouveau médicament destiné uniquement à la pédiatrie peut aussi provenir d'un manque d'habitude à la prescription de nouveau médicament.

En effet, on observe en Europe une prescription de plus de 50% des médicaments n'ayant pas fait l'objet d'une évaluation et d'une autorisation d'administration spécifiques à ces classes d'âge.

Les médecins d'enfants sont amenés à prescrire des médicaments ayant fait leur preuve chez l'adulte en adaptant leurs posologies. Les coûts de ces médicaments sont moins importants que celui d'un « nouveau médicament ».

Les entreprises pharmaceutiques sont peu enclines à développer des médicaments pédiatriques pour plusieurs raisons :

- L'étroitesse du marché : l'investissement nécessaire est très lourd et la rentabilité n'est pas assurée si la maladie est peu fréquente.
- Les travaux de recherche nécessaires au développement du médicament pédiatrique, notamment les essais cliniques, se heurtent à des difficultés d'ordre technique (formulations et appareils non adaptés à chaque catégorie d'âge pédiatrique), logistique (participation de l'enfant aux essais) et éthique (l'enfant est une personne vulnérable) (52).

C'est pour cela que le règlement européen (CE) N° 1901 /2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique a été adopté avec la création de Plan d'investigation en pédiatrie.

Ce règlement comporte des incitations financières pour les industriels visant à faciliter le développement et l'accessibilité des médicaments à usage pédiatrique, à assurer que ces médicaments font l'objet de recherches éthiques d'une grande qualité et qu'ils sont dûment autorisés en vue d'un usage en pédiatrie et enfin d'améliorer les informations sur l'usage de médicaments au sein des diverses populations pédiatriques (53).

Les autres arguments dissuadant la prescription étaient un service médical rendu insuffisant à 14%. Ce résultat peut provenir de la conclusion qu'apporte le rapport de la commission de transparence de l'HAS.

Les difficultés d'utilisation ont été soulignées par 37% des centres.

En effet, une répétition des injections, une nécessité de se déplacer à l'hôpital tous les mois, un produit ne se conservant pas une fois reconstitué, sont des contraintes impliquant une organisation dans la réalisation de la Prophylaxie. De plus, 4% des centres ont relevé la notion

de douleur ou du rapport bénéfice-douleur. Enfin, dans 2% des centres le manque de recommandations claires a été signalé.

Dans cette étude, on observe que 94% des centres hospitaliers ont recours à des prescriptions hors AMM concernant les pathologies suivantes:

- La mucoviscidose pour 71% des centres participants, or le Palivizumab ne bénéficie pas d'AMM dans cette indication.

Une revue de la littérature Cochrane n'a retrouvé qu'une seule étude randomisée contre placebo réalisée chez un échantillon de 186 enfants de plus de 2 ans. Un enfant de chaque groupe avait été hospitalisé pour infection respiratoire à VRS durant la saison épidémique, concluant à une absence de réduction significative du risque.

Il n'y avait pas de décès et le nombre d'effets indésirables était comparable dans les deux groupes. Le suivi à 1 an ne retrouvait pas de différence en termes de colonisation bactérienne à *Pseudomonas*. Il n'était pas possible d'émettre des conclusions certaines sur la sécurité et la tolérance du Palivizumab dans la mucoviscidose et des études supplémentaires sont nécessaires (54).

- La présence d'une malformation pulmonaire pour 76% des centres, d'une hernie diaphragmatique pour 64% des centres ou d'un déficit immunitaire pour 51% des centres orientent la prescription du Palivizumab.

Devant les faibles incidences de ces pathologies, il est difficile de réaliser et obtenir des résultats d'études randomisées fiables. Il n'existe donc pas de données exploitables sur l'efficacité et la sécurité de l'utilisation du Palivizumab dans ces indications-là (44).

Même si ces prescriptions sont en accord avec les recommandations de la SFN ou de l'AAP, elles demeurent hors AMM. On peut se poser la question de celles-ci. Nous ne retrouvons pas d'études permettant d'étayer de telles pratiques

Ces résultats semblent cohérents avec le rapport de la commission de transparence de l'HAS rendu en 2007 dans lequel 84,3% des enfants ont reçu le Palivizumab dans le cadre des indications de l'AMM.

Pour les 216 (15,5%) autres cas, l'administration du Palivizumab s'effectuait en dehors de l'AMM. Le motif de prescription n'avait été renseigné que pour 73 cas (soit 34,3% des cas) et rapportait le plus souvent une dysplasie broncho-pulmonaire chez 19 des 174 enfants de plus de 6 mois (10.9%) ou une hernie diaphragmatique chez 8 des 39 enfants de moins de 6 mois (20.5%).

Un dernier point de l'enquête descriptive est d'analyser quelles informations sur les mesures préventives sont délivrées aux familles.

La lutte contre le tabagisme passif a été le conseil le plus souvent cité dans les réponses avec 89% des centres participants effectuant cette prévention.

Les mises à jour des vaccinations anti-grippale et contre la coqueluche de l'entourage de l'enfant ont semblé faire partie également de la campagne de prévention des centres avec respectivement une information délivrée à 81% pour la vaccination grippe et 84% pour la vaccination coqueluche. La vaccination anti-grippale de l'enfant (âgé de plus de 6 mois) a été citée dans 71% des centres. Enfin, la contre-indication ou plutôt « conseil d'éviction » du mode de garde en collectivité est apparue pour 61% des centres participants.

Il est positif de noter que les mesures préventives d'infections respiratoires des enfants prématurés sont donc globalement homogènes et bien délivrées sur l'ensemble du territoire français

La deuxième partie de cette étude porte sur une estimation du rôle que peuvent avoir les réseaux de santé en périnatalité dans l'application de protocole.

Il est tout d'abord positif de noter que l'ensemble des centres hospitaliers connaissent l'existence du réseau de santé périnatalité de leur région (à l'exception d'un réseau comprenant 3 centres ne connaissant pas le leur).

Quarante-sept pourcents des centres ont déclaré ne pas connaître l'existence de recommandations de leur réseau concernant la prescription du Palivizumab, qu'elles soient présentes ou inexistantes et 9% des centres ont déclaré ne pas savoir.

Il est cependant apparu que les réponses concernant l'existence de recommandations émises par le réseau étaient souvent contradictoires entre les centres hospitaliers appartenant à un même réseau.

Devant la disparité des réponses au sein des mêmes réseaux, on peut se demander s'il n'existait pas une confusion avec certains protocoles établis par les Centres Hospitaliers Universitaires référents de la région.

La communication entre réseaux de santé et médecins référents de chaque centre hospitalier peut donc être un point à améliorer.

Mais si 47% des centres hospitaliers ont affirmé connaître l'existence de recommandations du réseau de santé, seulement 9% ont déclaré en appliquer les recommandations.

Afin d'évaluer si l'émission de recommandations au sein d'un réseau permet d'obtenir une homogénéité des pratiques, une comparaison a été réalisée entre le nombre de réponses identiques de centres hospitaliers appartenant à un même réseau émettant des recommandations et celles de centres hospitaliers appartenant à un réseau de santé n'en émettant pas.

Pour cela, il fallait obtenir un taux de participation optimal des centres hospitaliers d'un même réseau de santé en périnatalité et l'enquête s'est donc concentrée sur l'obtention d'un maximum de réponses pour les réseaux de la région grand ouest.

Les réponses aux questions concernant le choix des recommandations appliquées, les mises en situation pratique et les mesures préventives délivrées ont été soumises à un test exact de Fisher.

Pour les différentes réponses testées, les p-values ont toutes été supérieures à 0,05, ne permettent pas de mettre en évidence une différence statistique significative sur l'homogénéité des réponses lors de l'émission de recommandations par un réseau de santé en périnatalité.

En effet, l'échantillon de réponses au sein de cette enquête était de 34 centres hospitaliers et donc trop faible. Le test exact de Fisher ne permet la mise en évidence que de différences extrêmes.

La Fédération Française des Réseaux de Santé en Périnatalité est une structure encore jeune créée en 2007, son existence est à présent bien connue des médecins des centres hospitaliers. Le rôle que les réseaux de santé en périnatalité pourraient jouer dans l'aide à l'application de protocoles nationaux n'est néanmoins pas à négliger à partir de cette étude.

Il existe en France 23 réseaux de suivi aussi réseaux d'aval (55).

Leurs objectifs doivent répondre au cahier des charges défini par la circulaire du 30 mars 2006 dont les missions principales sont entre-autres:

- Permettre une prise en charge globale (dépistage et prise en charge précoce, accès aux soins, suivi et prise en charge psycho-social et social si nécessaire et en lien avec les services sociaux de proximité).
- Assurer une prise en charge continue quelque soit le lieu de prise en charge (pas de rupture hôpital/domicile).

- Favoriser par conséquent les collaborations professionnelles en coordonnant les interventions de tous les acteurs dans le respect du choix des usagers (41)

On peut notamment imaginer qu'à travers les missions de prise en charge globale, de suivi du nouveau-né et d'accès aux soins, les réseaux de santé pourraient aider dans l'uniformisation des recommandations, leur application et le renforcement du lien villehôpital.

Il pourrait être intéressant de développer des protocoles clairs réalisés grâce à des recommandations plus précises prenant en compte l'âge gestationnel, l'âge réel, les facteurs de risque respiratoires et les facteurs environnementaux.

Ces protocoles pourraient être établis de manière consensuelle entre les médecins hospitaliers et les médecins extra-hospitaliers. Le réseau de suivi d'aval permettrait d'effectuer un lien dans le suivi de ces nouveau-nés avant terme.

Les biais de cette étude sont inhérents au caractère descriptif observationnel.

Il existe un biais déclaratif, l'enquête étant basée sur le volontariat, certains centres n'ont pas souhaité participer par manque de temps ou de disponibilité. De plus, l'interrogation de pratiques professionnelles peut déranger certains médecins n'ayant alors pas souhaité répondre au questionnaire.

Un biais d'information est probablement présent en raison de l'absence de visibilité exacte des centres hospitaliers de type II contactés via les réseaux. En effet, le questionnaire a été communiqué aux réseaux qui secondairement l'ont transmis aux médecins référents des centres. Les réseaux de santé en périnatalité ne souhaitant pas, par soucis de confidentialité, communiquer les mails des médecins référents, un aperçu exact des centres hospitaliers contactés était impossible.

Une des forces de cette étude réside dans sa représentativité des prescriptions au niveau national avec un taux de participation de 70% des centres de type III. Ces centres peuvent être considérés comme pourvoyeurs du plus grand nombre de prescription. En effet, la population des enfants concernés par cette prophylaxie demeurant majoritairement prise en charge dans ces centres.

Une autre force provient du caractère pratique de cette enquête. Il s'agit d'une évaluation des pratiques professionnelles et il était intéressant de constater le décalage entre les recommandations théoriquement appliquées et les prescriptions réelles des mises en situation pratique.

Cette enquête a permis une meilleure visibilité des variations des prescriptions de Palivizumab ainsi que des facteurs pouvant contribuer à ces divergences.

Il peut en émerger des solutions permettant une amélioration de l'homogénéisation des prises en charge sur l'ensemble du territoire telles que :

- Une nouvelle définition objective de la dysplasie broncho-pulmonaire au sein des recommandations.

- L'étude de modèles visant à intégrer les facteurs environnementaux dans l'amélioration de la description d'une population plus ciblée.

- L'amélioration du lien ville-hôpital permettant un accès aux soins plus facile et favorisant l'observance avec la participation des réseaux de santé en périnatalité d'aval.

## V) CONCLUSION

Cette enquête a permis une description globale des modalités de prescription du Palivizumab en France. Bien que la plupart des centres hospitaliers ait déclaré se conformer aux recommandations de la SFN, il existe de nombreuses différences en pratique dans les modalités de prescription.

Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine de ces divergences de pratique :

-Tout d'abord, la multiplicité des recommandations selon les sociétés savantes dans certaines populations d'enfants y contribue grandement. Il pourrait notamment être important d'établir une harmonisation entre les recommandations émises par la SFN (société savante la plus écoutée et appliquée des médecins hospitaliers) et les indications de remboursement préconisées par la commission de transparence de l'HAS.

-Ensuite, la notion de dysplasie broncho-pulmonaire laissée à l'appréciation des praticiens. Certains la définissent à 28 jours de vie, d'autres à 36 SA. L'absence de précision sur la définition de la DBP au sein des recommandations entretient le flou. La définition de la « nouvelle dysplasie broncho-pulmonaire » par Jobe permet de la catégoriser en absente, légère, modérée ou sévère. Il pourrait être intéressant d'introduire ces critères objectifs dans la définition des indications au Palivizumab.

-L'absence de prise en compte des facteurs environnementaux dans les recommandations alors qu'ils conditionnent la prescription de 70% des médecins interrogés ainsi que l'absence d'étude coût-efficacité récente prenant en compte la baisse du prix du produit et l'impact sur le devenir respiratoire de l'enfant né avant terme en fonction de son terme peuvent aussi générer un manque de clarté des recommandations

Il est positif de noter que les mesures préventives d'infections respiratoires chez l'enfant né prématuré sont délivrées de manière homogène sur l'ensemble du territoire français.

L'enquête n'a pas permis d'obtenir des résultats probants sur l'influence que pourrait avoir les réseaux de santé en périnatalité dans la prophylaxie par Palivizumab. Cependant, leur rôle pourrait être très important dans l'élaboration de lien ville-hôpital permettant un meilleur accès aux soins et la mise en place de protocole visant à améliorer l'observance.

Aussi, bien que les modalités de prescription du Palivizumab en France soient soumises à controverse, il est possible en harmonisant les recommandations et en précisant certaines définitions d'optimiser une homogénéisation des pratiques.



## VI) BIBLIOGRAPHIE

1. Blondel B. Coordination nationale des Enquêtes Nationales Périnatales. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2012
2. Ancel P-Y. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* 2015
3. Halterman JS. Environmental exposures and respiratory morbidity among very low birth weight infants at 1 year of life. *Arch Dis Child.* 2009
4. Thompson A. Pulmonary Biomarkers of Bronchopulmonary Dysplasia. *Biomark Insights.* 2008
5. Northway WH. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967
6. Tooley WH. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1979
7. Shennan AT. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988
8. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res.* 1999
9. Ehrenkranz RA. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2005
10. Beam. A systematic review of randomized controlled trials for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2014
11. Maitre NL. Respiratory consequences of prematurity: evolution of a diagnosis and development of a comprehensive approach. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2015
12. Renard M-E. Clinical respiratory outcome of very preterm newborn at 5 years. The EIPAGE cohort. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2008
13. Lamarche-Vadel A. Re-hospitalization in infants younger than 29 weeks' gestation in the EIPAGE cohort. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* 2004
14. Ralser E. Rehospitalization in the first 2 years of life in children born preterm. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* 2012
15. Collaco JM. Secondhand smoke exposure in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2014
16. Guillois B. Aspects épidémiologiques et cliniques des coqueluches graves hospitalisées en Réanimation de 1990 à 1994. *Médecine Mal Infect.* 1995

17. Gaudelus J. Is the new vaccination schedule recommended in France adapted to premature babies? *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2014
18. Groothuis JR. Immune response to split-product influenza vaccine in preterm and full-term young children. *Vaccine*. 1992
19. D'Angio CT. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in extremely low-birth-weight, premature versus term infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2011
20. Che D. Surveillance and epidemiology of infant bronchiolitis in France. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2008
21. Che D. Bronchiolitis among infants under 1 year of age in France: epidemiology and factors associated with mortality. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2012
22. Aujard Y. Risk factors for severe respiratory syncytial virus infection in infants. *Respir Med*. 2002
23. Soilly A-L. Paediatric intensive care admissions for respiratory syncytial virus bronchiolitis in France: results of a retrospective survey and evaluation of the validity of a medical information system programme. *Epidemiol Infect*. 2012
24. Ballou M. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500 g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res*.
25. Mussi-Pinhata M. Serum immunoglobulin levels and incidence of infection during the first year of life in full-term and preterm infants. *J Trop Pediatr*. 1989
26. HAS, Haute Autorité de Santé - Conférence de consensus Prise en charge de la bronchiolite du nourrisson 21 septembre 2000. <http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/bronchio.pdf>.
27. Zorc JJ. Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management. *Pediatrics*. 2010
28. Hartling . Steroids and bronchodilators for acute bronchiolitis in the first two years of life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2011
29. Zhang L. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013
30. Verstraete M. Update on the management of acute viral bronchiolitis: proposed guidelines of Grand Ouest University Hospitals. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2014
31. 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

32. Feltes TF. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003
33. Grimaldi M. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: epidemiologic variations associated with the initiation of palivizumab in severely premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J*. 2004
34. Grimaldi M, Gouyon B, Sagot P, Quantin C, Huet F, Gouyon J-B, et al. Palivizumab efficacy in preterm infants with gestational age < or = 30 weeks without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2007 Mar
35. Gouyon J-B, Rozé J-C, Guillermet-Fromentin C, Glorieux I, Adamon L, DI Maio M, et al. Hospitalizations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in preterm infants at <33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: the CASTOR study. *Epidemiol Infect*. 2013
36. Hascoet J-M. Methodological aspects of economic evaluation in pediatrics: illustration by RSV infection prophylaxis in the French setting. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2008
37. Andabaka T. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013
38. SFN, Société Française de Néonatalogie. SYNAGIS : recommandations SFN Juillet 2007.  
[http://www.reseaupsof.fr/medias/recommandations\\_synagis.pdf](http://www.reseaupsof.fr/medias/recommandations_synagis.pdf)
39. HAS, Haute Autorité de Santé - COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - AVIS 19 décembre 2007 5014-SYNAGIS.  
[http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5014\\_synagis.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5014_synagis.pdf)
40. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014
41. Circulaire DHOS/O1/O3/CNAMTS no 2006-151 du 30 mars 2006 relative au cahier des charges national des réseaux de santé en périnatalité.
42. Cahier des charges national des réseaux de santé en périnatalité  
[http://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Cahier\\_des\\_charges\\_national\\_des\\_reseaux\\_de\\_sante\\_en\\_perinatalite.pdf](http://sante.gouv.fr/IMG/pdf/Cahier_des_charges_national_des_reseaux_de_sante_en_perinatalite.pdf).
43. Frogel MP. A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. *J Manag Care Pharm JMCP*. 2010
44. Homaira N. Effectiveness of Palivizumab in Preventing RSV Hospitalization in High Risk Children: A Real-World Perspective. *Int J Pediatr*. 2014.
45. Parnes C. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol*. 2003

46. Bernard L. Impact of a targeted educational intervention on respiratory syncytial virus bronchiolitis prevention in full-term and preterm infants. Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie. 2015
47. Figueras-Aloy J. FLIP-2 Study: risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. Pediatr Infect Dis J. 2008
48. Carbonell-Estrany X, Can we improve the targeting of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants born 32-35 weeks' gestational age with more informed use of risk factors? J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2015
49. Simões EAF. European risk factors' model to predict hospitalization of premature infants born 33-35 weeks' gestational age with respiratory syncytial virus: validation with Italian data. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2011
50. Yoshihara S. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. Pediatrics. 2013
51. Prais D. Short- and Long-Term Pulmonary Outcome of Palivizumab in Children Born Extremely Prematurely. Chest. 2015
52. Santé gouvernement, rapport sur les médicaments en pédiatrie  
<http://www.sante.gouv.fr/medicaments-pediatriques.html>.
53. RÈGLEMENT (CE) No 1901/2006 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique, modifiant le règlement (CEE) no 1768/92, les directives 2001/20/CE et 2001/83/CE ainsi que le règlement (CE) no 726/2004.
54. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014
55. CRAMAREGEAS S. Nouveau-nés vulnérables : quel suivi proposer? Revue systématisée de la littérature et enquête auprès des réseaux de suivi français. Thèse de médecine. Université Bordeaux. 2014.
56. Pinquier D. Palivizumab immunoprophylaxis: use in clinical practice, safety and beneficial effects in France. Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie. 2009
57. Blanken MO. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze. N Engl J Med. 2013

## **ANNEXE 1 : Test de Walsh**

1. Si l'enfant est sous air depuis au moins 7 jours, le test n'est pas nécessaire. L'enfant est d'emblée classé « non dysplasique ».

2. Si l'enfant est sous  $FiO_2 > 30\%$  ou a un support ventilatoire, le test n'est pas nécessaire. L'enfant est d'emblée classé « dysplasique ».

3. Le test ne concerne que les enfants ayant reçu de l'oxygène entre 22 et 29% de  $FiO_2$  dans les 7 derniers jours (ou oxygénothérapie à haut débit à 21% de  $FiO_2$ )

### **A/ Test rapide**

-Mettre l'enfant en décubitus dorsal, 30 minutes après un repas, sous surveillance continue clinique et oxymétrique.

-Mettre l'enfant sous 21% de  $FiO_2$  (air ambiant).

-Si la saturation reste supérieure ou égale à 96% pendant 15 minutes, le test est terminé, l'enfant est considéré non dysplasique.

-Si la saturation descend en dessous de 96% dans les 15 minutes, il faut pratiquer un test de réduction de  $FiO_2$  sauf si est survenu l'un des critères suivants :

- saturation  $< 80\%$  pendant 1 minutes.

- saturation entre 80 et 87% pendant 5 minutes.

Dans ces deux cas, l'évaluation est terminée et l'enfant est considéré dysplasique.

### **B/ Test de réduction de la $FiO_2$**

Remettre l'enfant sous la  $FiO_2$  initiale avant tout test.

Le test consiste en une réduction progressive de la  $FiO_2$  :

- par paliers de 2% si l'enfant est sous Hood

- par paliers de 0,1l/min si l'enfant est sous lunettes d'oxygène

Une fois à 21%, la saturation doit rester supérieure ou égale à 88% pendant 60 minutes. Au bout de ces 60 minutes, l'enfant dont la saturation est restée supérieure ou égale à 88% est considérée non dysplasique.

Dès que la saturation passe en dessous de 88% de façon fiable, (signal correct), le test est interrompu et l'enfant est considéré dysplasique.

## **ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRE EN LIGNE**

**Palivizumab SYNAGIS® : évaluation des pratiques en France.**

## Rôle des réseaux périnataux.

Chers confrères,

Nous réalisons une étude observationnelle multicentrique sur les modalités de prescription du Synagis au sein des différents centres hospitaliers de France. Cette étude, basée sur le volontariat, aura pour but de visualiser les différents protocoles en vigueur, d'analyser les arguments conditionnant la prescription du Palivizumab et de visualiser l'implication des réseaux périnataux dans l'élaboration de protocole et l'harmonisation des pratiques. Pour cela, une courte série de mises en situation vous seront proposées.

Ce questionnaire vous prendra 10 minutes. En vous remerciant de votre participation.

**Question 1 :** Vous exercez au Centre Hospitalier de (Préciser Nom, Ville, Département, Région svp) :

**Question 2 :** Ce centre hospitalier comporte une maternité de type :

- a) II A
- b) II B
- c) III

**Question 3 :** Existe-t-il un réseau périnatal dans votre région ?

- a) Oui.
- b) Non.
- c) Je ne sais pas
- d)

**Question 4 :** Existe-t-il des recommandations de prescription du Palivizumab émises par le réseau périnatal ?

- a) Oui
- b) Non
- c) Je ne sais pas

**Question 5 :** L'indication du Palivizumab est posée dans votre hôpital par :

- a) Un médecin référent pour tout l'hôpital
- b) Un protocole du service appliqué systématiquement
- c) Le médecin référent de chaque enfant
- d) Le réseau périnatal
- e) Autre (préciser dans commentaire svp)

**Question 6 :** L'administration du Palivizumab est réalisée :

- a) A l'hôpital uniquement
- b) Rétrocédé en ville aux pédiatres et médecins généralistes libéraux
- c) A l'hôpital ainsi qu'en ville

**Question 7 :** Durant la période de septembre 2013 à mai 2014, combien d'enfants ont été concernés par la prophylaxie anti VRS dans votre centre ?

**Question 8 :** Durant la saison 2014/2015, quelles recommandations appliquez- vous ?

- a) AMM
- b) Société française néonatalogie
- c) American Academy of Pediatrics
- d) Autre, protocole local (préciser dans commentaire svp):

**Question 9 :** 1- a) Enfants âgés de MOINS de 6 mois au début de l'épidémie sans cardiopathie associée;

Nés à un terme inférieur ou égal à 28 SA et 6 jours, vous préconisez le Palivizumab Synagis :

*La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) sera définie par une oxygénodépendance ou la présence d'un soutien respiratoire à J28 de vie (DBP mineure) ou à 36 SA âge corrigé (DBP sévère). En cas d'oxygénothérapie nasale, la dysplasie broncho-pulmonaire sera définie selon le test de Walsh.*

- a) Pour tous
- b) Uniquement si DBP à J28
- c) Uniquement si DBP à 36 SAC
- d) Aucun enfant
- e) Autre critère (préciser dans commentaire svp):

**Question 10 :** 1- b) Enfants âgés de MOINS de 6 mois au début de l'épidémie sans cardiopathie associée; Nés à un terme compris entre 29 SA et 32 SA et 6 jours, vous préconisez le Palivizumab Synagis :

- a) Pour tous
- b) Uniquement si DBP à J28
- c) Uniquement si DBP à 36 SAC
- d) Aucun
- e) Autre critère (préciser dans commentaire svp) :

**Question 11 :** 1- c) Enfants âgés de MOINS de 6 mois au début de l'épidémie et sans cardiopathie associée; Nés à un terme compris entre à 32 SA et 6 jours et 35 SA et 6 jours, vous préconisez le Palivizumab Synagis :

- a) Pour tous
- b) Uniquement si DBP à J28
- c) Uniquement si DBP à 36 SAC
- d) Aucun
- e) Autre critère (préciser dans commentaire svp) :

**Question 12 :** 2-a) Enfants âgés de MOINS de 1 AN et PLUS de 6 MOIS au début de l'épidémie et sans cardiopathie associée; Nés à un terme inférieur ou égal à 28 SA et 6 jours, vous préconisez le Palivizumab Synagis :

- a) Pour tous

- b) Uniquement si DBP à J28 de vie
- c) Uniquement si DBP à 36 SAC
- d) Aucun
- e) Autre critère (préciser dans commentaire svp) :

**Question 13 :** 2-b) Enfants âgés de MOINS de 1 AN et PLUS de 6 MOIS au début de l'épidémie et sans cardiopathie associée; Nés à un terme compris entre 29 SA et 31 SA et 6 jours, vous préconisez le Palivizumab Synagis :

- a) Pour tous
- b) Uniquement si DBP à J28
- c) Uniquement si DBP à 36 SAC
- d) Aucun
- e) Autre critère (préciser dans commentaire svp) :

**Question 14 :** 2-c) Enfants âgés de MOINS de 1 AN et PLUS de 6 MOIS au début de l'épidémie et sans cardiopathie associée; Nés à un terme compris entre 32 SA et 35 SA et 6 jours, vous préconisez le Palivizumab Synagis :

- a) Pour tous
- b) Uniquement si DBP à J28
- c) Uniquement si DBP à 36 SAC
- d) Aucun
- e) Autre critère (préciser dans commentaire svp) :

**Question 15 :** 3-c) Enfants âgés de MOINS de 2 ANS et PLUS de 6 MOIS au début de l'épidémie et sans cardiopathie associée; Vous préconisez le Palivizumab Synagis :

- a) Si ancien prématuré de moins de 28 SA et 6 jours
- b) Si antécédent de DBP traité (corticoïdes inhalés, soutien respiratoire, diurétique) dans les 6 derniers mois
- c) Si antécédent de DBP traités (corticoïdes inhalés, soutien respiratoire, diurétique) dans les 12 derniers mois
- d) Si traitement par corticothérapie inhalé, bronchodilatateur durant les 6 derniers mois même en l'absence de DBP pré-existante
- e) Aucun enfant
- f) Autre critère (préciser dans commentaire svp) :

**Question 16 :** Les arguments qui vous incitent à prescrire le Palivizumab Synagis sont:

- a) Efficacité prouvée
- b) Balance bénéfice risque favorable.
- c) Service médical rendu au patient satisfaisant
- d) Coût
- e) Facilité d'utilisation
- f) Autres arguments (préciser dans commentaire svp) :



**Question 17 :** Les arguments qui vous dissuadent de prescrire le Palivizumab Synagis sont:

- a) Efficacité
- b) Balance bénéfice risque défavorable
- c) Service médical rendu au patient faible
- d) Coût
- e) Difficultés d'utilisation
- f) Autres arguments (préciser dans commentaire svp) :

**Question 18 :** Les facteurs environnementaux associés vous incitant à prescrire le Palivizumab Synagis sont :

- a) Présence d'une fratrie
- b) Mode de garde en collectivité
- c) Asthme familial
- d) Exposition polluants
- e) Tabagisme parental actif
- f) Aucun facteur
- g) Autre facteur (préciser dans commentaire svp) :

**Question 19 :** Les pathologies associées vous incitant à prescrire le Palivizumab Synagis sont :

- a) Mucoviscidose
- b) Hernie diaphragmatique
- c) Malformation pulmonaire, cage thoracique, voie aériennes inférieures.
- d) Déficit immunitaire congénital
- e) RCIU important.
- f) Aucune pathologie
- g) Autre pathologie (préciser dans commentaire svp) :

**Question 20 :** Une information sur les mesures préventives est-elle délivrée concernant :

- a) Tabagisme actif parental
- b) Vaccination grippe de l'enfant
- c) Vaccination grippe de l'entourage
- d) Mise à jour vaccination coqueluche parentale
- e) Contre-indication de la garde en collectivité
- f) Aucune information

## **ANNEXE 3 : SYNOPSIS DE L'ETUDE**

### **EVALUATION DES PRATIQUES D'UTILISATION DU PALIVIZUMAB (SYNAGIS®) EN FRANCE IMPLICATION DES RESEAUX PERINATALS**

#### **RATIONNEL DE L'ETUDE**

La bronchiolite est une maladie virale touchant chaque année 1/3 des enfants de moins de 2 ans soit environ 500 000 nourrissons chaque année en France.

Le principal agent responsable est le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) bien que d'autres agents puissent être en cause (Adénovirus, Para Influenzae...). (20)

L'impact de cette épidémie en termes d'organisation des soins, de morbi-mortalité, d'économie de la santé est donc important.

La létalité des infections à VRS reste inférieure à 1 % pour les nourrissons sans facteur de risque ou comorbidités mais peut atteindre plus de 10 % pour les enfants hospitalisés, notamment ceux présentant des maladies respiratoires chroniques, des maladies cardiaques congénitales et les prématurés (2).

Le Palivizumab (Synagis®) est un anticorps monoclonal humanisé spécifique du VRS permettant une prophylaxie par immunothérapie passive débutée avant ou pendant la période épidémique en réalisant jusqu'à 5 injections de 15mg/kg tous les 28 jours.

En l'absence de traitement curatif et de vaccin disponible, ce médicament a obtenu l'AMM en France et en Europe en 1999 suite à l'étude nord-américaine IMPact VRS conduite auprès de 1502 enfants et montrant une efficacité sur le nombre d'hospitalisations. (31) L'AMM définit des indications du Palivizumab qui sont :

- Enfants nés à 35 SA ou moins et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS.
- Enfants de moins de 2 ans avec dysplasie broncho pulmonaire (DBP) ayant nécessité un traitement au cours des 6 derniers mois.
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique. (56)

En France, la place du Palivizumab définie par la Commission de transparence est restreinte par rapport aux recommandations de l'AMM :

- Enfants âgés de moins de 6 mois nés à un terme inférieur ou égal à 32 SA à risque particulier du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygénodépendance au-delà du 28<sup>e</sup> jour postnatal.
- Enfants âgés de moins de 2 ans qui ont nécessité un traitement pour affection respiratoire prolongée au cours des 6 derniers mois.
- Enfants âgés de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative telle que définie par la filiale de cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie.

La Société Française de Néonatalogie émet cependant les recommandations suivantes en 2007 :

- Enfant âgés de moins de 24 mois ayant une dysplasie broncho pulmonaire traitée au cours des 6 derniers mois par ventilation assistée, ventilation non invasive et/ou oxygénothérapie

prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes, bronchodilatateurs, diurétiques) ou cardiopathie congénitale.

- Enfants âgés de moins de 12 mois nés à un terme inférieur à 29 SA.
- Enfants âgés de moins de 6 mois nés à un terme de moins de 32 SA.
- Nouveau-nés présentant une des pathologies suivantes : mucoviscidose, malformation des voies aériennes, poumon ou cage thoracique, pathologie pulmonaire interstitielle chronique, pathologie neuromusculaire, anomalie congénitale acquise de l'immunité. Le Palivizumab est un médicament onéreux (765 euros le flacon de 100 mg, 461 euros le flacon de 50 mg) et controversé.

Bien qu'il diminue le nombre d'hospitalisations, il ne semble pas influencer la morbi-mortalité ni le nombre de jours de ventilation mécanique. (37)

Des études coût-efficacité ont été menées dans différents pays dont les données restent cependant difficilement exploitables. Il existe de nombreuses variations dans la manière de modéliser ces études conduisant à de grandes divergences de résultats. (36) Le rapport coût-efficacité dépend de la conception des ressources mobilisées au sein de chaque pays dans le secteur de la santé. (37)

Le Palivizumab pourrait avoir un rôle dans la prévention des épisodes de wheezing à répétition mais son bénéfice sur le long terme n'est pas encore réellement connu. (57)

L'équipe du Dr PINQUIER a mené durant la saison 2005 – 2006 une étude visant à évaluer la prescription du Palivizumab en France, sa tolérance et son impact sur la prévention des infections à VRS (56). Il en ressort que l'utilisation du Palivizumab correspondait dans 84 % des cas à l'autorisation de mise sur le marché (AMM), sa tolérance était bonne sans aucun effet indésirable grave relié.

Devant de nouvelles recommandations de l'Académie Américaine de Pédiatrie (40) parues en Août 2014 restreignant encore plus sa prescription, il nous est apparu intéressant d'évaluer 10 ans plus tard les pratiques actuelles de prescription et l'implication des réseaux dans la réalisation de protocoles.

En effet, la Fédération Française des Réseaux de Santé en Périnatalité a été constituée en octobre 2007 et regroupe les réseaux de santé en périnatalité (RSP) de la France entière. Ses missions sont la représentation des réseaux de santé en Périnatalité, la mise en commun des expériences de ses membres, la mise à disposition des expertises et le soutien des réseaux émergents.

Dans une spécialité toujours en progrès comme la néonatalogie, il nous est apparu important d'établir une cartographie des pratiques françaises. L'analyse des facteurs influençant la prescription nous permettra de réfléchir sur la possibilité d'harmoniser ces pratiques ainsi que d'évaluer le rôle que pourrait jouer les réseaux.

## **TYPE DE L'ETUDE**

Observationnelle multicentrique nationale.

## **OBJECTIF PRINCIPAL**

Evaluer les indications retenues du Palivizumab (Synagis®) pour la population des nouveaux nés prématurés de chaque centre de néonatalogie de type II et III en France.

## **OBJECTIFS SECONDAIRES**

Evaluer le rôle du réseau périnatalité dans l'élaboration de protocoles régionaux et leurs applications.

Déterminer l'organisation de l'administration du Palivizumab en France. Déterminer les facteurs conditionnant la prescription de Palivizumab.

**CRITERES D'INCLUSION**

Centre hospitalier français comprenant une unité de néonatalogie accolée à une maternité de type II ou III.

**EFFECTIF ATTENDU**

234 centres de type II et III concernés (dont 13 centres localisés dans les DOM TOM)

## **ANNEXE 4 : LISTE DES CENTRES PARTICIPANTS**

### Centres hospitaliers de type III :

- Toulouse, Haute Garonne, Midi Pyrénées.
- Bordeaux, Gironde, Aquitaine.
- Pau, Pyrénées Atlantiques, Aquitaine.
- Bayonne, Pyrénées Atlantiques, Aquitaine.
- Limoges, Haute Vienne, Limousin.
- Poitiers, Vienne, Poitou Charente.
- Dijon, côte d'or, Bourgogne.
- Clermont Ferrand, Puy de Dôme, Auvergne.
- Caen, Calvados, Basse Normandie.
- Cherbourg Manche, Basse Normandie.
- Le Havre, Seine Maritime, Haute Normandie.
- Rouen, Seine Maritime, Haute Normandie.
- Rennes, Ille et Vilaine, Bretagne - Saint Brieuc, côte d'Armor, Bretagne.
- Brest, Finistère, Bretagne
- Le Mans, Sarthe, Pays de la Loire - Amiens, Somme, Picardie.
- Angers, Maine et Loire, Pays de la Loire.
- Tours, Indre et Loire, Centre et Val de Loire.
- Besançon, Doubs, Franche-Comté.
- Lille, Nord, Nord Pas de Calais.
- Valenciennes, Nord, Nord Pas de Calais.
- Calais, Pas de Calais, Nord Pas de Calais.
- Lens, Pas de Calais, Nord Pas de Calais.
- Arras, Pas de Calais, Nord Pas de Calais.
- Strasbourg, Bas Rhin, Alsace.
- Saint Etienne, Loire, Rhône Alpes - Lyon (Croix Rousse), Rhône, Rhône-Alpes.
- Lyon (Hôpital Nord), Rhône, Rhône-Alpes.
- Grenoble, Isère, Rhône-Alpes.
- Chambéry, Savoie, Rhône-Alpes.
- Montpellier, Hérault, Languedoc Roussillon.
- Nîmes, Gard, Languedoc Roussillon.
- Perpignan, Pyrénées Orientales, Languedoc Roussillon.
- Nice, Alpes Maritimes, Provence-Alpes-Côte d'Azur. - Marseille, Bouches du Rhône, Provence-Alpes-Côte d'Azur - Corbeille Essonnes, Essonne, Ile de France.
- Paris Armand Trousseau, Paris, Ile de France.
- Créteil, Val de Marne, Ile de France.
- Poissy, Yvelines, Ile de France.
- Clamart, Hauts de Seine, Ile de France.
- Pontoise, Val d'Oise, Ile de France.
- Saint Denis, La Réunion.
- Cayenne, Guyane.
- Pointe à Pitre, Guadeloupe.
- Saint Pierre, La Réunion.

### Centres Hospitaliers de type II :

- Tarbes, Hautes Pyrénées, Midi Pyrénées
- Cahors, Lot, Midi-Pyrénées
- Montauban, Tarn et Garonne, Midi-Pyrénées. - Rodez, Aveyron, Midi Pyrénées - Foix, Ariège, Midi Pyrénées.
- Albi, Tarn, Midi Pyrénées.
- Castres, Tarn, Midi Pyrénées.
- Libourne, Gironde, Aquitaine - Périgueux, Dordogne, Aquitaine - Agen, Lot et Garonne, Aquitaine.
- Dax, Landes, Aquitaine.
- Mont de Marsan, Landes, Aquitaine
- Rochefort, Charente Maritime, Poitou Charente.
- Saintes, Charente Maritime, Poitou Charente.
- La Rochelle, Charente Maritime, Poitou Charente.
- Brive, Corrèze, Limousin.
- Tulle, Corrèze, Limousin.
- Guéret, Creuse, Limousin.
- Haguenau, Bas Rhin, Alsace
- Saint Omer, Pas de Calais, Nord Pas de Calais.
- Boulogne sur mer, Pas de Calais, Nord Pas de Calais
- GHICL (Groupe Hospitalier Institut Catholique) Lille, Nord, Nord Pas de Calais.
- Tourcoing, Nord, Nord Pas de Calais.
- Saint Dizier, Haute-Marne, Champagne-Ardenne
- Roanne, Loire, Rhône-Alpes
- Montélimar, Drôme, Rhône-Alpes - CH Lyon Sud, Rhône, Rhône-Alpes - Annemasse, Haute Savoie, Rhône-Alpes.
- Thonon Les Bains, Haute Savoie, Rhône Alpes
- Dieppe, Seine Maritime, Haute Normandie - Lisieux, Calvados, Basse-Normandie - Argentan, Orne, Basse Normandie. - Flers, Orne, Basse-Normandie - Saint Lô, Manche, Basse-Normandie.
- Cholet, Maine et Loire, Pays de la Loire
- Saint Nazaire, Loire Atlantique, Pays de la Loire.
- Jossigny, Seine et Marne, Ile de France.
- Bondy, Seine Saint Denis, Ile de France.
- Neuilly, Haut de Seine, Ile de France.
- CH Lariboisière Paris, Ile de France.
- Blanc mesnil, Seine Saint Denis, Ile de France.
- Gonesse, Val d'Oise, Ile de France.
- Nogent sur Marne, Val de Marne, Ile de France.
- Longjumeau, Essonne, Ile de France.
- APHP Tenon, Paris, Ile de France.
- APHP St Antoine, Paris, Ile de France.
- Belfort, Territoire de Belfort, Franche Comté.
- Cannes, Alpes Maritimes, région Provence Alpes Côte d'Azur.
- Dreux, Eure et Loire, Centre Val de Loire.
- Chartres, Eure et Loire, Centre Val de Loire.

**ANNEXE 5 : TABLEAU DE CONTINGENCE CHOIX  
DES RECOMMANDATIONS APPLIQUEES.**

Réponses identiques	Présence de recommandations	Absence de recommandations	
OUI	12	11	23
NON	4	7	11
	16	18	34

**ANNEXE 6 : TABLEAU DE CONTINGENCE  
MESURES PREVENTIVES DELIVREES.**

Réponses identiques	Présence de recommandations	Absence de recommandations	
OUI	9	12	21
NON	7	6	13
	16	18	34