

1- Contexte

L'épidémie d'infections à virus respiratoire syncytial (VRS) commence chaque année en novembre pour atteindre un pic en décembre et décroître rapidement entre février et mars. Le profil de cette épidémie est assez reproductible année après année avec un pic épidémique en hiver et une période épidémique s'étalant sur 16 à 20 semaines.

Le Palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG, spécifique du VRS et utilisé préventivement chez des enfants à risque élevé d'infection à VRS sévère (i.e. nécessitant une hospitalisation). Il n'en existe qu'une seule forme commerciale disponible en France (Synagis®).

Ce traitement préventif doit être réservé à une population d'enfants particulièrement vulnérables en raison de leur âge et de leur situation cardio-respiratoire au moment où débute la période épidémique à VRS.

A la demande de Mme Jeantet, conseillère technique auprès du Ministre de la Santé et de Madame Hélène Sainte-Marie (Direction Générale de la Santé), la Société Française de Néonatalogie a effectué une mise à jour de ses recommandations concernant l'administration du Synagis®. La Société Française de Néonatalogie a demandé la collaboration de la Société Française de Pneumopédiatrie (CFP2A), du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique et de la Société Française de Cardiopédiatrie.

Un groupe de travail a revu les études « post-marketing » publiées depuis 1999 (date de mise sur le marché du Synagis®), les recommandations actuelles des sociétés savantes étrangères et les modalités actuelles de prescription du Synagis® en France (enquête réalisée en Octobre 2006). La composition de ce groupe de travail est en annexe. Ses conclusions ont concerné l'efficacité du Synagis® établie sur des éléments objectifs de la littérature médicale sans prise en compte des aspects économiques qui sont par ailleurs insuffisamment évalués et spécifiques à chaque pays. Les mesures d'accompagnement de la prescription du Synagis® – prévention intra familiale de la transmission virale ; règles d'hygiène dans les collectivités ; prescription individualisée avec validation des indications au cas par cas – sont tout à fait essentielles pour le groupe de travail.

Ces recommandations ont été validées par le bureau de la Société Française de Néonatalogie.

2- Recommandations sur les indications du Synagis®

La prescription de Synagis® ne doit pas être systématiquement généralisée à l'ensemble de la population des enfants à risque et est à réserver aux pédiatres hospitaliers qui suivent ces enfants, connaissent leurs pathologies et leurs risques évolutifs. La décision de traitement doit résulter d'une analyse au cas par cas en prenant en compte à la fois la pathologie médicale de l'enfant et les facteurs liés à son environnement social et familial.

- Les indications retenues par le groupe de travail sont :

1. Les enfants âgés de moins de 2 ans au moment du début de l'épidémie et ayant une dysplasie bronchopulmonaire traitée 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).
2. Les enfants âgés de moins de 2 ans au début d'épidémie à VRS et ayant une cardiopathie hémodynamiquement significative. Les indications sont inchangées par rapport aux recommandations précédemment émises par les cardiopédiatres.
3. Les prématurés d'âge gestationnel $< 32^{+0}$ SA¹ :
 - a. d'âge gestationnel $\leq 28^{+6}$ SA² et âgés de moins d'un an au début de l'épidémie à VRS.
 - b. d'âge gestationnel compris entre 29^{+0} et 31^{+6} SA et âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie à VRS.
4. Les enfants âgés de moins de 6 mois au début de l'épidémie et présentant une des pathologies suivantes :
 - a. mucoviscidose,
 - b. malformation des voies aériennes supérieures, des voies aériennes inférieures, des poumons ou de la cage thoracique,
 - c. pathologie pulmonaire interstitielle chronique,
 - d. pathologie neuromusculaire,
 - e. anomalie acquise ou congénitale de l'immunité.

Pour ces malades il est demandé que le Synagis® soit délivré sous la forme d'un Protocole Thérapeutique Temporaire pour avoir un inventaire précis de ces patients et pouvoir évaluer le bénéfice du produit.

¹ 32^{+0} SA : 32 semaines d'aménorrhée et 0 jours.

² 28^{+6} SA : 28 semaines d'aménorrhée et 6 jours.

3- Recommandations pour les modalités d'administration du Synagis®

1. Pour un enfant à traiter, le schéma thérapeutique est d'une injection par mois à débiter avant le pic épidémique si possible (entre Septembre et Novembre). Cependant, le traitement par Synagis® peut être initié à n'importe quel moment de la saison épidémique.
2. Lorsque le retour au domicile est prévu pendant la période épidémique, le traitement sera administré au mieux dans les jours précédant ce retour et durant toute la période épidémique.
3. Chez un enfant bénéficiant d'une immunoprophylaxie par Synagis®, une infection intercurrente à VRS ne fait pas modifier le schéma thérapeutique prévu. Celui-ci doit être poursuivi avec une injection mensuelle de Synagis® jusqu'à la fin de la période épidémique. L'infection à VRS n'étant pas immunisante, la récurrence est fréquente d'autant plus que plusieurs souches de VRS peuvent co-circuler au cours d'une même épidémie.
4. En cas de saison épidémique prolongée, une sixième injection de Synagis® pourra être discutée au cas par cas.
5. Le Synagis® n'est pas indiqué dans le traitement curatif des infections à VRS, ni dans le cadre de la prévention d'une infection nosocomiale à ce virus.
6. Enfin, l'administration de Synagis® nécessite une préparation spécifique avant usage. Son administration doit être précédée d'une période de décantation du produit de 20 minutes. L'injection par voie intramusculaire doit se faire dans les 3 heures qui suivent la reconstitution du Synagis®. Ces modalités d'utilisation contraignantes entraînent des difficultés d'utilisation du Synagis® en ville, source d'une désorganisation péri-hospitalière. L'inobservance des procédures de préparation pourrait entraîner une mauvaise utilisation du produit et être responsable d'une moindre efficacité. Ces différents points incitent à promouvoir le développement et la mise à disposition d'une forme galénique reconstituée prête à l'emploi.

4- Recommandations sur les autres mesures de prévention des infections à VRS

L'administration de Synagis® devra s'associer systématiquement à des recommandations précises sur la prévention de la contamination par le VRS car l'efficacité de ce traitement est partielle.

1. Les parents doivent être informés de l'épidémiologie des infections à VRS, des modalités de transmission directe et indirecte et des mesures à mettre en place pour une prévention efficace.
2. Les mesures d'hygiène au quotidien doivent être rappelées, mises en place et faire l'objet d'une éducation dès la maternité et tout particulièrement en ce qui concerne le lavage des mains.
3. Une information sur le rôle de l'exposition aux polluants atmosphériques et notamment sur les méfaits de l'exposition des nourrissons au tabac doit être donnée. Une consultation de tabacologie pourra être proposée pour encourager les parents à une démarche de sevrage.
4. Une réflexion sur les modalités de garde doit être abordée avec les parents avant le retour à domicile pour les enfants justifiant d'un traitement prophylactique par le Synagis®. Cette démarche a pour but de retarder l'admission en collectivité de ces jeunes nourrissons dont la vulnérabilité respiratoire est avérée, surtout pendant la période épidémique et le premier hiver. La fréquentation de lieux à promiscuité élevée (lieux publics, centres commerciaux, transports collectifs...) par de jeunes nourrissons de moins de 6 mois est à déconseiller au cours de la période épidémique. Les différentes aides et prestations familiales encadrant le retour à domicile de ces nourrissons à risque seront expliquées aux parents.
5. Aucune adaptation du calendrier vaccinal n'est nécessaire chez les enfants recevant du Synagis® et les vaccinations contre la coqueluche, *l'Haemophilus influenzae* et *le Pneumocoque* doivent être initiées dès l'âge de 2 mois. La vaccination antigrippale, après l'âge de 6 mois, est à encourager pour les enfants traités par Synagis® ainsi que pour leur entourage familial.

5- Recommandations d'études épidémiologiques complémentaires

Le groupe de travail recommande le suivi prospectif d'un échantillon suffisamment large de prématurés d'âge gestationnel compris entre 32⁺⁰ et 35⁺⁰ SA sans dysplasie bronchopulmonaire et âgés de moins de 12 semaines au début de l'épidémie à VRS pour déterminer le risque de bronchiolite à VRS, de bronchiolite hospitalisée, de bronchiolite hospitalisée en réanimation pédiatrique, de bronchiolite traitée par ventilation (non invasive et invasive) et de décès par bronchiolite. Ce suivi devra concerner des secteurs géographiques définis pour distinguer les régions à haut risque et bas risque.

ANNEXE : composition du groupe de travail

Professeur Yannick AUJARD (Paris)

Professeur Damien BONNET (Paris)

Professeur Brigitte FAUROUX (Paris)

Docteur Christine FROMENTIN (Besançon)

Professeur Jean-Bernard GOUYON (Dijon)

Professeur Bernard GUILLOIS (Caen)

Docteur Nadine KACET (Lille)

Docteur Didier PINQUIER (Rouen)

Professeur Guy PUTET (Lyon)

Docteur Hasinirina RAZAFIMAHEFA (Clamart)

Professeur Jean-Christophe ROZE (Nantes)

Docteur Denis SEMAMA (Dijon)