



Cardiopédiatrie

PRÉVENTION DES INFECTIONS À VRS PAR LE PALIVIZUMAB (SYNAGIS®) CHEZ LES ENFANTS DE MOINS DE 2 ANS ATTEINTS DE CARDIOPATHIE CONGÉNITALE

D'après les recommandations de la filiale de cardiologie pédiatrique
de la Société Française de Cardiologie ^[1]

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est l'une des causes majeures d'infection respiratoire aiguë chez l'enfant de moins de deux ans.

Les enfants atteints de cardiopathies congénitales ou affections pulmonaires chroniques sont à risque d'infections des voies respiratoires basses responsables d'hospitalisations, de séquelles ou de décès.

Afin de prévenir ces complications, la filiale de cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie propose des recommandations visant à définir les pathologies cardiovasculaires qui peuvent justifier la mise en place d'une prophylaxie par le palivizumab.



Prévention des infections à VRS par le palivizumab (Synagis®) chez les enfants de moins de 2 ans atteints de cardiopathie congénitale

Enfants âgés de plus de 1 an pour lesquels le bénéfice attendu de la prophylaxie par le palivizumab est le plus important

Certains enfants âgés de plus de un an atteints de cardiopathie complexe mal tolérée peuvent bénéficier de la prophylaxie par le palivizumab, y compris ceux déjà traités la saison précédente.

« Les enfants de plus de 1 an avec une cardiopathie complexe mal tolérée qui ont eu ou non une chirurgie palliative de type anastomose systémico-pulmonaire ou cavo-pulmonaire représentent une population fragile qui doit bénéficier du traitement. »

Enfants exclus de la prophylaxie par le palivizumab

Les enfants atteints d'une cardiopathie mineure ou d'une cardiopathie bien tolérée ne nécessitant pas de traitement médical ou chirurgical au cours des deux premières années : communication inter-auriculaire, persistance du canal artériel, communication interventriculaire à shunt modéré ou à faible shunt, anomalie valvulaire mineure ou modérée, coarctation aortique non compliquée, etc.

Les enfants atteints de malformation cardiaque traitée par chirurgie ou par cathétérisme interventionnel avec un résultat satisfaisant.

Recommandations générales

La filiale de cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie estime que la décision du traitement prophylactique par le palivizumab doit être prise après avis du cardiologue pédiatre qui a pris en charge l'enfant. Compte tenu des contraintes liées aux modalités du traitement et du coût du produit, la prescription de palivizumab ne doit, en aucun cas, être considérée comme systématique chez les enfants atteints de cardiopathie « hémodynamiquement significative ». En effet, cette définition recouvre des situations dont la gravité est très variable. Il importe de réserver ce traitement aux patients à risque respiratoire élevé en cas d'infection à VRS, tels que définis précédemment. Il revient au cardiologue pédiatre de préciser ce risque grâce à des éléments cliniques et paracliniques objectifs évaluant les conséquences hémodynamiques et respiratoires de la cardiopathie. Les anomalies associées et les facteurs liés à l'environnement social, familial et culturel doivent aussi être pris en compte.

Enfants âgés de moins de 1 an pour lesquels le bénéfice attendu de la prophylaxie par le palivizumab est le plus important

« Les shunts gauche-droite sont les malformations les plus fréquentes (communication interventriculaire et canal artériel persistant). L'intrication cardio-respiratoire est forte. La prévention des infections respiratoires sévères à VRS est recommandée chez les patients de moins de 1 an symptomatiques. Elle est d'autant plus nécessaire que le shunt gauche-droite est important et que la pression artérielle pulmonaire est élevée. Les nourrissons atteints de cardiopathies cyanogènes, de type tétralogie de Fallot, peuvent avoir une aggravation de leur état en cas d'infection à VRS et doivent être traités en attendant la chirurgie réparatrice. »

« Les nourrissons de moins de 1 an avec hypertension artérielle pulmonaire soit primitive soit secondaire à une pathologie cardiaque, telle qu'une myocardiopathie ou un shunt gauche-droite, sont menacés de poussées d'hypertension artérielle pulmonaire et d'insuffisance respiratoire aiguë en cas d'infection respiratoire basse à VRS. Un traitement préventif par le palivizumab est recommandé pendant toute la période épidémique. »

« Les nourrissons de moins de 1 an avec cardiopathies congénitales qui doivent impérativement bénéficier d'un traitement invasif, qu'il soit chirurgical ou interventionnel, pendant la période épidémique des infections à VRS doivent recevoir le traitement préventif par le palivizumab afin d'éviter qu'une infection respiratoire basse à VRS ne vienne retarder et/ou compromettre la réalisation du traitement. »

Les enfants âgés de moins de un an atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative non opérée, traitée de façon palliative ou partiellement réparée :

- **cardiopathie donnant un shunt gauche-droite** exclusif avec débit pulmonaire élevé responsable d'une insuffisance cardiaque et/ou d'une hypertension artérielle pulmonaire : large communication interventriculaire, forme complète de canal atrioventriculaire, ventricule unique, autres cardiopathies complexes.
- **cardiopathie donnant un shunt droite-gauche** avec débit pulmonaire diminué responsable de cyanose franche (saturation en oxygène transcutanée inférieure à 80% au repos) : tétralogie de Fallot, atrésie pulmonaire avec communication interventriculaire, atrésie pulmonaire à septum intact, anomalie d'Ebstein, ventricule unique et autres cardiopathies apparentées.
- **cardiopathie avec shunts mixtes** responsables de cyanose, d'insuffisance cardiaque et d'hypertension pulmonaire : transpositions complexes des gros vaisseaux, tronc artériel commun, ventricule unique et autres cardiopathies non réparables.
- **cardiopathie valvulaire** : rétrécissement aortique ou pulmonaire serré avec dysfonction ventriculaire, fuite valvulaire avec dilatation ventriculaire et insuffisance cardiaque.
- La prophylaxie est particulièrement recommandée chez les enfants à **haut risque respiratoire en cas d'infection par le VRS** : cardiopathie mal tolérée chez les nourrissons de moins de six mois au début de la période épidémique, insuffisance cardiaque persistante malgré le traitement médical, gêne respiratoire, hypotrophie, dilatation et hypertension artérielle pulmonaire importante, hypoxémie franche au repos (saturation transcutanée < 80%).

Les enfants de moins de un an atteints de myocardiopathie responsable d'insuffisance cardiaque quel que soit le type (dilatée ou hypertrophique) et la cause (ischémique, métabolique, mécanique, génétique, infectieuse...)

Les enfants de moins de un an atteints d'hypertension artérielle pulmonaire majeure quelle que soit sa cause : primitive ou secondaire

Les enfants de moins de un an qui risquent d'être hospitalisés pendant la saison épidémique pour intervention chirurgicale ou pour cathétérisme cardiaque

Recommandations de prévention de l'infection à VRS

Des conséquences respiratoires majorées en cas de cardiopathies congénitales avec retentissement hémodynamique ^[1]

Les interactions cœur-poumon sont complexes et les répercussions pulmonaires des cardiopathies congénitales peuvent non seulement diminuer la compensation respiratoire en cas de bronchiolite mais également créer un terrain propice à l'infection par le VRS.

En cas de cardiopathie congénitale grave, l'infection à VRS peut entraîner une insuffisance respiratoire dont le traitement requiert souvent l'hospitalisation et l'admission en unité de soins intensifs ^[2].

- Les complications respiratoires des infections à VRS sont surtout observées dans les cardiopathies avec débit pulmonaire très élevé responsables d'hypertension artérielle pulmonaire, d'œdème pulmonaire, d'hyperréactivité vasculaire pulmonaire, de troubles ventilatoires par compression des voies aériennes par les vaisseaux pulmonaires dilatés, de dénutrition et d'insuffisance musculaire.
- Dans les cardiopathies cyanogènes, l'infection à VRS peut provoquer une majoration de la cyanose et des malaises hypoxiques. Après chirurgie cardiaque, il existe un risque élevé de complications respiratoires et d'hypertension artérielle pulmonaire.

Bénéfices de la prophylaxie par le palivizumab ^[1]

Deux études réalisées,

- l'une ^[3] chez des nourrissons anciens prématurés à risque de complications respiratoires,
- l'autre ^[4] chez des nourrissons atteints de cardiopathie congénitale,

ont montré que le palivizumab, anticorps monoclonal humanisé utilisé par voie intramusculaire, est un traitement préventif avec un bon rapport efficacité/tolérance.

Une réduction de près de la moitié des hospitalisations est observée avec la prophylaxie par le palivizumab chez les enfants de moins de deux ans atteints de cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative ayant reçu une prophylaxie par le palivizumab.

Résumé des recommandations de la filiale de cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie

La prophylaxie par le palivizumab est recommandée chez les enfants les plus à risque de complications respiratoires en cas d'infection à VRS :

- **Nourrissons de moins de un an présentant :**
 - une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative non opérée, traitée de façon palliative ou partiellement réparée :
 - shunt gauche-droite exclusif responsable d'insuffisance cardiaque et/ou d'hypertension artérielle pulmonaire
 - shunt droite-gauche avec débit pulmonaire diminué responsable de cyanose franche
 - cardiopathie à shunt mixte responsable de cyanose, d'insuffisance cardiaque ou d'HTAP
 - cardiopathie valvulaire
 - haut risque respiratoire en cas d'infection par le VRS
 - une myocardiopathie avec insuffisance cardiaque
 - une hypertension artérielle pulmonaire majeure primitive ou secondaire
 - un risque d'être hospitalisé pendant la saison épidémique pour intervention chirurgicale ou pour cathétérisme cardiaque
- Certains enfants de plus de un an avec cardiopathie complexe mal tolérée

Pour plus d'information sur les recommandations, se référer à l'intérieur du document

Des mesures primaires de prévention

Mesures de prévention et éducation

La bronchiolite aiguë est l'infection respiratoire basse la plus fréquente chez les nourrissons, le VRS étant le principal agent responsable de cette affection.

Les nourrissons atteints de cardiopathie congénitale grave constituent une population à risque face aux infections virales, du fait de leur cardiopathie et des interactions cardio-pulmonaires complexes sous-jacentes.

Des mesures simples de prévention existent toutefois pour limiter la contagion par le VRS.

Une information au sujet du VRS destinée aux familles d'enfants à risque et aux soignants afin de prendre des mesures préventives adéquates peut également permettre d'éviter l'infection.

En effet, pendant la saison épidémique, il convient d'éviter les contacts étroits avec des enfants contagieux (crèche, école maternelle, salle d'attente), ainsi que la fréquentation des lieux où il existe une concentration importante de personnes (magasins, grandes surfaces, etc.).

D'autres conseils de prévention primaires sont utiles : éviter le tabagisme passif, éviter les collectivités, se laver les main, etc.

Références bibliographiques

1. Chantepie A. Prévention des infections respiratoires basses graves à Virus Respiratoire Syncytial (VRS) par le palivizumab (Synagis®) chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale. Arch Ped 2004;1402-5.
2. Howard TS, Hoffman LH, Stang PE, et al. Respiratory syncytial virus pneumonia in the hospital setting: length of stay, charges and mortality. J Pediatr 2000;137:227-32.
3. Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics 1998;102:531-7.
4. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al. Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J Pediatr 2003;143:532-40.
5. RCP Synagis®.
6. Arrêté du 1^{er} décembre 2006 relatif aux conditions de prise en charge de spécialités pharmaceutiques disposant d'une autorisation de mise sur le marché inscrites sur la liste visée à l'article L.5126-4 du code de la santé publique (spécialité Synagis®).

Le document est diffusé en tant que service d'information aux professionnels de santé grâce au soutien d' Abbott.

Pour réaliser votre « Focus », contactez Benoît Sibaud au 01 71 16 51 37 ou b.sibaud@elsevier.com

© Elsevier Masson SAS.
Dépôt légal : août 2011.

Crédits photographiques :
Fotolia

Indications et modalités pratiques du palivizumab

AMM et conditions de remboursement

Les indications thérapeutiques du palivizumab sont selon l'AMM : « La prévention des infections respiratoires basses graves, dues au Virus Respiratoire Syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS :

- enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ;
- enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.»^[5]

En France, selon un arrêté du 1^{er} décembre 2006^[6] relatif aux conditions de prise en charge des spécialités pharmaceutiques disposant d'une AMM, inscrites sur la liste visée à l'article L.5126-4 du code de la santé publique (spécialité Synagis®), cette spécialité « ouvre droit à la prise en charge ou au remboursement (à 100%) par l'assurance maladie dans les seules indications précisées ci-après :

- enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygène-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale ;
- enfants âgés de moins de 2 ans au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygène-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale qui ont nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire 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 prescription est réservée aux pédiatres hospitaliers qui suivent les enfants concernés. »

« Penser à traiter ne va pas forcément de soi lorsque le diagnostic de la cardiopathie a été fait en dehors de la période épidémique ou en fin de saison.

La coordination entre le cardiopédiatre et le pédiatre hospitalier est indispensable pour assurer une protection efficace pendant la saison épidémique

Il importe de démarrer la première injection si possible avant le début de l'épidémie et de traiter le plus tôt possible les enfants nés pendant la saison à risque.

Une injection supplémentaire après CEC est également indispensable du fait d'une diminution de la concentration sérique du palivizumab. »

Modalités pratiques du traitement

- Posologie recommandée de 15 mg/kg par injection intramusculaire
- Première injection avant le début de la saison épidémique à VRS si possible, puis une injection par mois pendant toute la durée de la saison épidémique à VRS (la majorité de l'expérience, études cliniques pivotales de phase III comprises, a été obtenue avec 5 injections de palivizumab pendant une saison d'épidémie à VRS)
- Après chirurgie cardiaque avec CEC, il est conseillé d'effectuer une injection supplémentaire dès que l'enfant est stabilisé
- Injections réalisées par voie intramusculaire dans la face antéro-externe de la cuisse
- Idéalement, les injections sont réalisées dans des consultations spécialisées de cardiologie pédiatrique ou de maladies respiratoires. Elles peuvent être effectuées dans les centres hospitaliers proches du domicile des parents ou par le médecin de famille. Dans tous les cas, il convient d'éviter des contacts avec d'autres enfants contagieux.

Pour les modalités complètes, contre-indications et précautions d'emploi, se reporter aux mentions légales

MENTIONS LÉGALES SYNAGIS® 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable. SYNAGIS® 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : SYNAGIS® 50 mg, poudre et solvant pour solution injectable. SYNAGIS® 100 mg, poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Chaque flacon contient 50 mg de palivizumab* (SYNAGIS 50 mg) ou 100 mg de palivizumab* (SYNAGIS 100 mg), correspondant à 100 mg/ml après reconstitution comme recommandé. *Anticorps monoclonal humanisé recombinant produit par la technologie de l'ADN sur des cellules hôtes de myélorome de souris. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Poudre et solvant pour solution injectable. La poudre est un agglomérat blanc à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES : 4.1 Indications thérapeutiques : SYNAGIS est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS : Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS, Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois, Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.

4.2 Posologie et mode d'administration : Posologie recommandée : La posologie de palivizumab recommandée est de 15 mg/kg, administrée une fois par mois pendant les périodes à risque d'infections communautaires à VRS. Lorsque c'est possible, la première dose doit être administrée avant le début de la saison de l'épidémie à VRS et les doses suivantes, chaque mois pendant toute la durée de cette saison. La majorité de l'expérience, études cliniques pivotales de phase III comprises, a été obtenue avec 5 injections de palivizumab pendant une saison (voir rubrique 5.1). D'autres données, bien que limitées, sont disponibles au delà de 5 injections (voir rubriques 4.8 et 5.1), par conséquent le bénéfice en terme de protection au delà de 5 doses n'a pas été établi. Chez les enfants traités par le palivizumab qui sont hospitalisés avec une infection à VRS, il est recommandé, pour réduire le risque de réhospitalisation, de poursuivre l'administration mensuelle des doses de palivizumab pendant toute la durée de l'épidémie à VRS. Chez les enfants ayant eu une chirurgie cardiaque avec circulation extra corporelle, il est recommandé d'administrer une dose de 15 mg/kg de poids corporel dès que l'enfant est stabilisé après l'intervention chirurgicale afin d'assurer des taux sériques adéquats de palivizumab. Les doses suivantes doivent être administrées mensuellement au cours de la saison restante à VRS pour les enfants qui continuent à être à haut risque d'infections à VRS (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration :** Le palivizumab est administré à raison de 15 mg/kg de poids corporel une fois par mois par voie intramusculaire, de préférence à la face antéro-externe de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique. L'injection doit être pratiquée selon les conditions habituelles d'asepsie. La dose doit être fractionnée si le volume à injecter dépasse 1 ml. Pour les informations concernant le mode de reconstitution de SYNAGIS, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications : Hypersensibilité connue à la substance active, à l'un des excipients (voir rubrique 6.1), ou à d'autres anticorps monoclonaux humanisés. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Des réactions allergiques incluant de très rares cas d'anaphylaxie ont été rapportées après l'administration de palivizumab (voir rubrique 4.8). Les médicaments pour le traitement des réactions d'hypersensibilité sévères, dont l'anaphylaxie, doivent être disponibles pour une utilisation immédiate après administration de palivizumab. Une infection aiguë modérée à sévère ou une maladie fébrile peut justifier l'ajournement de l'administration de palivizumab, à moins que le médecin n'estime que la non-administration de palivizumab entraîne un risque plus élevé. Une maladie fébrile légère, telle qu'une infection légère des voies respiratoires supérieures, ne nécessite généralement pas de différer l'administration de palivizumab. Comme pour toute injection intramusculaire, le palivizumab doit être administré avec prudence chez les patients présentant une thrombopénie ou un trouble de la coagulation. L'efficacité du palivizumab lorsqu'il est administré à des patients au cours d'un deuxième traitement, pendant la saison à VRS suivante, n'a pas été spécifiquement évaluée au cours d'un essai clinique. Un risque possible de survenue d'infections à VRS plus sévères pendant la saison qui suit celle où les patients ont été traités par palivizumab, n'a pas été écarté de façon concluante par les études réalisées pour évaluer ce point particulier.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction : Aucune étude formelle d'interaction avec d'autres médicaments n'a été réalisée, toutefois aucune interaction n'a été décrite à ce jour. Au cours de l'étude clinique de phase III Impact-VRS chez les enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire, les proportions de patients dans les groupes placebo et palivizumab à qui ont été administrés les vaccins usuels de l'enfance, le vaccin antigrippal, des bronchodilatateurs ou des corticostéroïdes ont été comparables et aucune augmentation des effets indésirables n'a été observée parmi les patients recevant ces produits. Comme l'anticorps monoclonal est spécifique du VRS, le palivizumab ne devrait pas interférer avec la réponse immunitaire aux vaccins. **4.6 Grossesse et allaitement :** Non approprié. SYNAGIS n'est pas indiqué chez l'adulte. Aucune donnée concernant son utilisation en cas de grossesse ou d'allaitement n'est disponible. **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :** Non approprié. **4.8 Effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés au cours des études de prophylaxie menées en pédiatrie ont été comparables dans les groupes placebo et palivizumab. La majorité des effets indésirables ont été transitoires, et de sévérité légère à modérée. Les effets indésirables et les anomalies biologiques, avec une imputabilité au moins possible au palivizumab, sont présentés ci-dessous, classés par systèmes d'organes et selon l'échelle de fréquence suivante (fréquents $\geq 1/100$ à $< 1/10$, peu fréquents $\geq 1/1000$ à $< 1/100$). Ils ont été rapportés au cours des essais cliniques menés chez les enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire ou atteints de cardiopathie congénitale (tableaux 1 et 2 respectivement). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Au cours des études menées en traitement prophylactique chez les enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire, aucune différence médicalement importante n'a été observée entre les effets indésirables rapportés par classe de systèmes d'organes lorsqu'ils ont été évalués dans les sous-groupes d'enfants par catégorie clinique, par sexe, par âge, par âge gestationnel, par pays, par race ethnique, ou par quartile de concentration sérique de palivizumab. Aucune différence significative du profil de sécurité n'a été observée entre les enfants sans infection active à VRS et ceux hospitalisés pour une infection à VRS. Les interruptions définitives de traitement par palivizumab en raison de la survenue d'un événement indésirable ont été rares (0,2 %). Les taux de décès ont été équivalents entre les groupes placebo et palivizumab et n'ont pas été considérés comme reliés au médicament. Dans les études menées chez les patients atteints de cardiopathie congénitale aucune différence médicalement importante n'a été observée entre les effets indésirables rapportés par classe de systèmes d'organes ni lorsqu'ils ont été évalués dans les sous-groupes d'enfants par catégorie clinique. L'incidence des effets indésirables graves a été significativement inférieure dans le groupe palivizumab par rapport au groupe placebo. Aucun effet indésirable grave lié au palivizumab n'a été rapporté. Les incidences des chirurgies cardiaques qui se sont déroulées aux dates programmées, qui ont dû être avancées, ou qui ont été exécutées en urgence, ont été comparables entre les 2 groupes. Des décès associés aux infections à VRS sont survenus chez deux patients dans le groupe palivizumab et 4 patients dans le groupe placebo et n'ont pas été imputés au palivizumab. Expérience depuis la mise sur le marché : Les effets suivants ont été rapportés depuis la mise sur le marché du palivizumab. Comme ces effets ont été rapportés de manière volontaire à partir d'une population de taille inconnue, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au palivizumab. Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombocytopénie. Affections du système immunitaire : anaphylaxie. Affections du système nerveux : convulsions. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : apnée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire. Les effets indésirables graves, spontanés et rapportés au

Tableau 1. Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques en traitement prophylactique chez les enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire

| | | |
|---|----------------------------|---|
| Infections et infestations | Peu fréquents | Infection virale Infection respiratoire haute |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Peu fréquents | Leucopénie |
| Affections psychiatriques | Fréquents | Nervosité |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Peu fréquents | Respiration sifflante Rhinite Toux |
| Affections gastrointestinales | Fréquents Peu fréquents | Diarrhée Vomissements |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquents | Eruption cutanée |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquents Peu fréquents | Fièvre Réaction au site d'injection Douleur |
| Investigations | Peu fréquents | Augmentation des ASAT Augmentation des ALAT Anomalie des tests de la fonction hépatique |

Tableau 2. Effets indésirables rapportés au cours des études cliniques en traitement prophylactique chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale

| | | |
|---|----------------------------|--|
| Infections et infestations | Peu fréquents | Gastroentérite Infection respiratoire haute |
| Affections psychiatriques | Peu fréquents | Nervosité |
| Affections du système nerveux | Peu fréquents | Somnolence Hyperkinésie |
| Affections vasculaires | Peu fréquents | Hémorragie |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | Peu fréquents | Rhinite |
| Affections gastrointestinales | Peu fréquents | Vomissements Diarrhée Constipation |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Peu fréquents | Eruption cutanée Eczéma |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquents Peu fréquents | Fièvre Réaction au site d'injection Asthénie |

cours d'un traitement par palivizumab entre 1998 et 2002, période couvrant quatre saisons d'infections à VRS ont été évalués. Un total de 1291 cas graves d'effets indésirables, dans lesquels le palivizumab a été administré selon les indications et pendant une saison ont été rapportés. Les effets indésirables sont apparus après la sixième injection ou les suivantes dans seulement 22 cas (15 après la sixième injection, 6 après la septième et 1 après la huitième). Ces effets sont qualitativement similaires à ceux rapportés après les 5 premières injections. Entre 1998 et 2000, le schéma du traitement par palivizumab et les effets indésirables ont été surveillés à l'aide d'un registre d'observation dans un groupe d'environ 20 000 nourrissons. Parmi eux, 1250 nourrissons inclus ont reçu 6 injections, 183 ont reçu 7 injections, et 27 ont reçu soit 8 soit 9 injections. Les effets indésirables observés chez les patients après la sixième injection ou les suivantes ont été qualitativement et quantitativement similaires à ceux rapportés après les cinq premières injections. Réponse humaine anti-anticorps humains : Les anticorps anti-palivizumab ont été observés chez approximativement 1 % des patients de l'étude IMpact-VRS durant la première série d'injections. Cet effet a été transitoire, de faible titre, et a disparu malgré la poursuite du traitement (pendant les première et seconde saisons de l'épidémie), et n'a pas été détecté durant la seconde saison chez 55 des 56 enfants (dont 2 avaient des titres d'anticorps durant la première saison). C'est pourquoi les réponses anti-anticorps humains semblent être sans aucune significativité clinique. L'immunogénicité n'a pas été étudiée dans l'étude cardiopathie congénitale. **4.9 Surdosage** : Au cours des essais cliniques, trois enfants ont reçu une dose excessive, dépassant 15 mg/kg. Ces doses ont été de 20,25 mg/kg dans un cas, de 21,1 mg/kg dans un autre et de 22,27 mg/kg dans le dernier cas. Elles n'ont pas eu de conséquence sur le plan médical. **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : 5.1 Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Immunoglobulines spécifiques ; Code ATC : J06BB16 Le palivizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1k, dirigé contre un épitope du site antigénique A de la protéine de fusion du virus respiratoire syncytial (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 sous-types des chaînes A et B du VRS. Il a été démontré que les concentrations sériques de palivizumab d'environ 30 µg/ml réduisent de 99 % la réplication pulmonaire du VRS dans le modèle du rat du coton. Essais cliniques : Dans un essai contrôlé contre placebo de la prévention de l'infection à VRS (étude IMpact-VRS) réalisé chez 1502 enfants à haut risque (1002 SYNAGIS; 500 placebo), l'administration mensuelle de 5 doses de 15 mg/kg injectées à un mois d'intervalle a réduit de 55 % l'incidence des hospitalisations liées au VRS (p < 0,001). Le taux d'hospitalisations liées au VRS dans le groupe placebo a été de 10,6 %. Sur cette base, la réduction du risque absolu est de 5,8 % ce qui signifie que le nombre nécessaire de traitements pour prévenir une hospitalisation est de 17. La sévérité de l'infection à VRS chez les enfants hospitalisés malgré la prophylaxie par le palivizumab, n'a pas été affectée en terme ni de journées de séjour en unité de soins intensifs pour 100 enfants ni de jours de ventilation artificielle pour 100 enfants. Un total de 222 enfants a été inclus dans deux études différentes pour évaluer la tolérance du palivizumab quand il est administré pendant une deuxième saison à VRS. Cent trois enfants (103) ont reçu des injections mensuelles de palivizumab pour la première fois, et 119 enfants ont reçu du palivizumab pendant deux saisons consécutives. Aucune différence entre les groupes concernant l'immunogénicité n'a été observée dans chacune des études. Toutefois, l'efficacité du palivizumab, administré aux patients au cours d'un deuxième traitement durant la saison à VRS suivante, n'a pas été formellement évaluée au cours d'un essai clinique réalisé avec cet objectif, aussi la pertinence de ces données en terme d'efficacité n'est pas connue. Dans un essai clinique ouvert prospectif conçu pour évaluer la pharmacocinétique, la tolérance et l'immunogénicité après 7 injections de palivizumab pendant une seule saison à VRS, les données pharmacocinétiques ont montré que les taux moyens adéquats de palivizumab ont été atteints chez l'ensemble des 18 enfants inclus. Des taux faibles transitoires d'anticorps anti-palivizumab ont été observés chez un enfant après la seconde injection de palivizumab, ils sont devenus indétectables à la cinquième et septième dose. Dans un essai clinique contrôlé versus placebo, mené chez 1287 patients âgés de moins de 24 mois atteints de cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique (groupe SYNAGIS: 639 ; groupe placebo : 648), 5 doses mensuelles de 15 mg/kg de SYNAGIS ont diminué les incidences d'hospitalisation pour VRS de 45 % (p = 0,003) (Etude "cardiopathie congénitale"). Les groupes étaient équilibrés pour les patients cyanosés et non cyanosés. Le taux d'hospitalisation a été de 9,7 % dans le groupe placebo et de 5,3 % dans le groupe SYNAGIS. Selon le critère de jugement secondaire d'efficacité, les résultats ont montré des réductions significatives dans le groupe SYNAGIS par rapport au groupe placebo, en nombre de journées d'hospitalisation pour VRS (56 % de réduction, p = 0,03) et en nombre de journées d'oxygénothérapie pour VRS (73 % de réduction, p = 0,014) pour 100 enfants. **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** : Dans des études menées chez des adultes volontaires, le palivizumab a présenté un profil pharmacocinétique comparable à celui d'une IgG1 humaine en ce qui concerne le volume de distribution (moyenne : 57 ml/kg) et la demi-vie (18 jours en moyenne). Dans les études de prophylaxie menées chez les populations d'enfants prématurés et ceux atteints de dysplasie bronchopulmonaire, la demi-vie moyenne de palivizumab a été de 20 jours et l'administration mensuelle de doses intramusculaires de 15 mg/kg a donné des concentrations sériques moyennes à 30 jours d'environ 40 µg/ml après la première injection, d'environ 60 µg/ml après la deuxième injection, d'environ 70 µg/ml après la troisième injection et la quatrième injection. Dans l'étude cardiopathie congénitale, des doses intramusculaires mensuelles de 15 mg/kg ont permis d'obtenir des concentrations sériques résiduelles 30 jours plus tard de 55 µg/ml après la première injection et d'environ 90 µg/ml après la quatrième injection. Parmi les 139 enfants de l'essai cardiopathie congénitale traités par palivizumab ayant eu une circulation extra corporelle et pour lesquels les concentrations sériques de palivizumab avant et après la circulation extra corporelle étaient disponibles, la concentration moyenne sérique de palivizumab était d'environ 100 µg/ml avant la circulation extra corporelle, elle a diminué à 40 µg/ml après l'opération. **5.3 Données de sécurité précliniques** : Les études de la toxicité d'une dose unique ont été réalisées chez le singe cynomolgus (dose maximale de 30 mg/kg), le lapin (dose maximale de 50 mg/kg) et le rat (dose maximale de 840 mg/kg). Aucune modification significative n'a été observée. Les études réalisées chez des rongeurs n'ont révélé aucune indication d'amplification de la réplication du VRS ou d'augmentation des pathologies liées au VRS ou d'apparition de virus mutants échappant à l'action du palivizumab selon les conditions expérimentales choisies. **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES : 6.1 Liste des excipients** : Poudre : Histidine, Glycine, Mannitol (E421). Solvant : Eau pour préparations injectables. **6.2 Incompatibilités** : Palivizumab ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou d'autres solvants que l'eau pour préparations injectables. **6.3 Durée de conservation** : 3 ans. Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement. Cependant, le produit est stable pour utilisation dans les 3 heures suivant la reconstitution à 20-24 °C. **6.4 Précautions particulières de conservation** : A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine. Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** : SYNAGIS 50 mg : 50 mg de poudre en flacon de 4 ml (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc en bromobutyl) et d'une capsule « flip-off » (aluminium). SYNAGIS 100 mg : 100 mg de poudre en flacon de 10 ml (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc en bromobutyl) et d'une capsule « flip-off » (aluminium). 1 ml d'eau pour préparation injectable en ampoule (verre de type I). Boîte de 1. **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation** : Ajouter lentement 0,6 ml d'eau pour préparations injectables (SYNAGIS 50 mg) ou 1 ml d'eau pour préparations injectables (SYNAGIS 100 mg) le long de la paroi interne du flacon pour minimiser la formation de mousse. Après avoir ajouté l'eau, pencher légèrement et faire tourner doucement le flacon pendant 30 secondes. NE PAS AGITER LE FLACON. La solution de palivizumab doit rester à température ambiante pendant 20 minutes au moins, jusqu'à ce que la solution devienne limpide. La solution de palivizumab ne contient pas de conservateur et doit être administrée dans les 3 heures suivant sa préparation. Après reconstitution selon les instructions, la concentration finale est de 100 mg/ml. L'apparence de la solution reconstituée est claire à légèrement opalescente. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Abbott Laboratories, Ltd Abbott House, Vanwall Business Park, Vanwall Road Maidenhead, Berkshire, SL6 4XE, Royaume Uni. Représentant local : Abbott France, 10 rue d'Arcueil BP 90233 94528 RUNGIS Cedex. **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : SYNAGIS 50 mg : AMM EU/1/99/1/17/001 ; CIP 34009 352 314 1 3 : un flacon et une ampoule. Mis sur le marché en 2000. UCD 921376-6. SYNAGIS 100 mg : AMM EU/1/99/1/17/002 ; CIP 34009 352 155 0 5 : un flacon et une ampoule. Mis sur le marché en 2000. UCD 921374-3. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. Conditions de prise en charge (cf arrêté du 01.12.2006) : Remb. Sec. Soc. 100 % dans les indications précisées ci-après : enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygène-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale -enfants âgés de moins de 2 ans au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygène-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale qui ont nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire 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. (Pour plus d'informations se référer à la stratégie thérapeutique recommandée, définie dans l'avis de la Commission de la Transparence du 19.12.2007). La prescription est réservée aux pédiatres hospitaliers qui suivent les enfants concernés. Médicament inscrit sur la liste Rétrocession. Agréé aux collectivités. Prix de vente HT par UCD aux établissements de santé : SYNAGIS 50 mg : 490,50 € - SYNAGIS 100 mg : 814,50 €. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de la première autorisation : 13 août 1999. Date du dernier renouvellement : 13 août 2009. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 23 décembre 2009 - (MLC2-DEC09). Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable d'ABBOTT France à l'adresse suivante : chartevm.France@abbott.com. Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré par Abbott France auprès de la CNIL. L'usage de ces données est limité à l'usage interne d'Abbott France pour l'exercice de ses activités pharmaceutiques et elles ne feront en aucun cas l'objet de publication ou de commercialisation. En application de la loi «Informatique et Libertés» du 6 janvier 1978, modifiée en 2004, vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant au Pharmacien Responsable, Abbott France, 10 rue d'Arcueil BP 90233, 94528 Rungis Cedex. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant.