

# COVID-19 APRÈS LA PANDÉMIE

## ÉDITORIAL

Leçons tirées de la COVID-19  
pour de meilleurs résultats en  
matière de vaccination

366

## SCIENCE DE LA MISE EN ŒUVRE

Modélisation mathématique de la  
préparation en cas de pandémie

377

## SCIENCE DE LA MISE EN ŒUVRE

Outil innovant pour prioriser  
l'évaluation des traitements  
contre la COVID-19

390

# RMTC

## RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

Le *Relevé des maladies transmissibles au Canada* (RMTC) est une revue scientifique bilingue révisée par les pairs et en accès libre publié par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Il fournit des informations pratiques et fiables aux cliniciens et aux professionnels de la santé publique ainsi qu'aux chercheurs, aux décideurs politiques, aux enseignants, aux étudiants et aux autres personnes qui s'intéressent aux maladies infectieuses.

Le comité de rédaction du RMTC est composé de membres en provenance du Canada, des États-Unis, de l'Union européenne et de l'Australie. Les membres du conseil sont des experts reconnus dans le monde entier et actifs dans les domaines des maladies infectieuses, de la santé publique et de la recherche clinique. Ils se rencontrent quatre fois par année et fournissent des avis et des conseils à le rédacteur scientifique en chef du RMTC.

### Bureau de la rédaction

#### Rédacteur scientifique en chef

Michel Deilgat, CD, BA, MD, MPA, MEd, MIS (c), CCPE

#### Éditrice exécutive

Alejandra Dubois, Dt.P., MSc, PhD

#### Éditeurs scientifiques adjoints

Rukshanda Ahmad, MBBS, MHA  
Julie Thériault, Inf. aut., BScInf, MSc (santé publique)  
Peter Uhthoff, BAsC, MSc, MD

#### Gestionnaire de la rédaction

Laura Rojas Higuera, (H) BA Psy (c)

#### Responsable de la production et de la conception graphique

Katy Keeler, BA (Hon.)

#### Révisseur-rédactrice, langue française

Pascale Plante-Defoy, BA (Trad.)

#### Gestionnaire de contenu Web

Albina Peled, BSc

#### Révisseurs

Caroline Ethier  
Anton Holland  
Laura Stewart-Davis, PhD

#### Assistant à la rédaction

Jocelyn Lee, HBSc, MPH

#### Conseillères en communications

Chantal Skraba, BA, OCGC

#### Conseillère en matière des Premières Nations et des Autochtones

Sarah Funnell, BSc, MD, MPH, CCFP, FRCPC

#### Rédactrices juniors

Siham Hassan, BHSc (c)  
Daisy Liu, HBSc (c)

#### Répertorié

dans PubMed, Directory of Open Access (DOAJ)/Medicus

#### Disponible

dans PubMed Central (texte entier)

### Contactez-le bureau de la rédaction

[ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca](mailto:ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca)  
613.301.9930

#### Référence photographique

La photo de couverture représente une illustration numérique d'un virus superposé sur une carte du monde, représentant l'impact mondial d'une pandémie et l'interconnectivité des épidémies. L'image provient d'[Adobe Stock #772355307](#).

### Membre du comité de rédaction du RMTC

Heather Deehan, RN, BScN, MHSc  
Centre du vaccin, Division des approvisionnements UNICEF  
Copenhague, Danemark

Jacqueline J Gindler, MD  
Centre de prévention et de contrôle des maladies Atlanta, États-Unis

Rahul Jain, MD, CCFP, MScCH  
Department of Family and Community Medicine, University of Toronto and Sunnybrook Health Sciences Centre  
Toronto, Canada

Jennifer LeMessurier, MD, MPH  
Santé publique et médecine familiale, Université d'Ottawa, Ottawa, Canada

Caroline Quach, MD, MSc, FRCPC, FSHEA  
Microbiologiste-infectiologue pédiatrique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

Kenneth Scott, CD, MD, FRCPC  
Médecine interne et maladies infectieuses (adultes)  
Groupe des Services de santé des Forces canadiennes (retraité)  
Agence de la santé publique du Canada (retraité), Ottawa, Canada



# COVID-19 APRÈS LA PANDÉMIE

## TABLE DES MATIÈRES

### ÉDITORIAL

Leçons tirées de la COVID-19 : mobiliser les connaissances locales pour obtenir de meilleurs résultats en matière de vaccination  
*T Tam*

366

### APERÇU

Synthèse des données probantes sur les facilitateurs, les obstacles et les hésitations concernant les doses de rappel contre la COVID-19 au Canada  
*KM Young, T Corrin, K Pussegoda, A Baumeister, LA Waddell*

369

### SCIENCE DE LA MISE EN ŒUVRE

Modélisation mathématique pour la préparation aux pandémies au Canada : leçons de la COVID-19

*NH Ogden, ES Acheson, K Brown, D Champredon, C Colijn, A Diener, J Dushoff, DJD Earn, V Gabriele-Rivet, M Gangbè, S Guillouzie, D Hennessy, V Hongoh, A Hurford, L Kanary, M Li, V Ng, SP Otto, I Papst, EE Rees, A Tuite, MR MacLeod, CL Murall, L Waddell, R Wasfi, M Wolfson*

377

Un outil novateur pour hiérarchiser l'évaluation des traitements expérimentaux contre la COVID-19 : un projet pilote

*L Béique, S Clarke, M Azad, E Sarwar, M Gale-Rowe, S Sabourin, C Marinsky, J Arthur*

390

### SURVEILLANCE

L'analyse à grande échelle de la protéase principale du virus SRAS-CoV-2 révèle la présence marginale de mutants du variant Omicron du SRAS-CoV-2 résistants au nirmatrelvir en Ontario, au Canada, de décembre 2021 à septembre 2023

*V Duvvuri, F Shire, S Isabel, T Braukmann, S Clark, A Marchand-Austin, A Eshaghi, H Bandukwala, N Varghese, Y Li, K Sivaraman, H Hussain, K Cronin, A Sullivan, A Li, A Zygmunt, K Ramotar, J Kus, M Hasso, A Corbeil, J Gubbay, S Patel*

399

### ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Possibilités et leçons apprises d'une analyse rétrospective des données administratives de facturation pour comprendre le profil linguistique des contacts étroits à haut risque des cas de COVID-19 en Ontario

*A Chambers, MA Cachia, JP Hopkins*

410





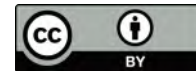
# Leçons tirées de la COVID-19 : mobiliser les connaissances locales pour obtenir de meilleurs résultats en matière de vaccination

Theresa Tam<sup>1\*</sup>

**Citation proposée :** Tam T. Leçons tirées de la COVID-19 : mobiliser les connaissances locales pour obtenir de meilleurs résultats en matière de vaccination. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2024;50(10):366–8. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v50i10a01f>

**Mots-clés :** COVID-19, préparation et intervention, relations de confiance, approches communautaires, partenariats et innovations

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale [Creative Commons Attribution 4.0](#)



## Introduction

La vaccination est l'un des piliers de la santé publique. La pandémie de COVID-19 a mis en évidence la nécessité d'adopter des approches locales, innovantes et axées sur l'équité pour atteindre une couverture vaccinale optimale, en particulier pour les populations aux besoins complexes. Les leaders communautaires et les organisations jouent un rôle clé pour orienter et diriger les efforts visant à réduire les obstacles à l'accès et la création d'environnements favorables. Ils jouent également un rôle essentiel dans le système de données probantes sur la vaccination en appuyant l'élaboration d'outils et de cadres de recherche qui répondent aux besoins des communautés.

Les communautés sont diversifiées et se recoupent par nature, avec des individus appartenant à plusieurs groupes, partageant le même territoire, des intérêts communs, des expériences vécues, des cultures ou des identités communes. Pour adopter une approche communautaire de la vaccination, nous devons établir de solides relations à l'intérieur et entre les communautés. Ces relations peuvent être utilisées à différents niveaux, allant de la consultation des leaders communautaires sur les programmes de vaccination existants, au soutien actif dans des projets communautaires.

Les initiatives de vaccination communautaires existantes (1) constituent une source d'information précieuse en santé publique pour la planification des programmes de vaccination de routine et d'urgence en réponse à une pandémie. Le Fonds de partenariat d'immunisation (FPI) de l'Agence de la santé publique du Canada, créé en 2016, est un exemple d'initiative qui a su s'adapter durant de la pandémie pour se réorienter vers le financement et l'accompagnement d'initiatives communautaires (2). Ainsi, le FPI a financé plus de 100 projets communautaires de vaccination contre la COVID-19, qui visaient à accroître la capacité des professionnels de la santé, à soutenir les initiatives communautaires d'éducation et d'accès à la vaccination, et à renforcer la capacité de communiquer en utilisant les données probantes. Fort de ces succès, le FPI a depuis étendu son approche communautaire pour inclure des projets sur la vaccination de routine et contre les virus respiratoires.

## Mobiliser les relations de confiance

Les résultats en matière de vaccination sont meilleurs quand nous soutenons des organismes communautaires de confiance. Les projets suivants, financés par le FPI, ont utilisé des approches multidimensionnelles basées sur des programmes préexistants pour répondre aux besoins des communautés en mettant l'accent sur la transparence et les relations de confiance.

### Affiliation

<sup>1</sup> Administratrice en chef de la santé publique, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa, ON

### \*Correspondance :

[cphocorrespondence@phac-aspc.gc.ca](mailto:cphocorrespondence@phac-aspc.gc.ca)



## **Inner City Health Associates**

Basé à Toronto, *Inner City Health Associates* (ICHA) a employé des agents de santé communautaires (ASC) ayant une expérience vécue d'itinérance pour faciliter la vaccination des personnes en situation d'itinérance. Ces ASC ont mis en œuvre des approches de démystification de la vaccination afin de créer des liens avec des personnes en situation d'itinérance et favoriser des discussions sur la santé avec elles sans porter de jugement. Ils ont également identifié des lieux de forte demande en vaccination pour l'implémentation des cliniques, et ont permis d'adapter les horaires de vaccination pour assurer l'accessibilité des cliniques. Entre 2023 et 2024, ces efforts ont permis de mettre en place 122 cliniques éphémères et de vacciner 1 929 personnes ayant des besoins complexes.

*Inner City Health Associates* a également fait appel à des pairs ambassadeurs communautaires pour cocréer des ressources, offrir des formations et mener des activités de sensibilisation ciblées sur le terrain. Des personnes ayant une expérience médicale ont, en outre, été formées pour administrer les vaccins contre la COVID-19, ce qui a permis la création de cliniques dirigées par des pairs qui comblaient les services de soins de santé et d'hébergement. Désormais, ICHA réoriente ses interventions afin d'accroître les services de vaccination pour les personnes en situation d'itinérance à Toronto, que ce soit pour la vaccination de routine ou la vaccination des populations à risque élevé.

## **Dr. Peter Centre**

Entre 2021 et 2024, le *Dr. Peter Centre* (DPC) a administré 37 microsubventions accessibles pour promouvoir la vaccination parmi les populations mal desservies au Canada. Selon de nombreuses organisations bénéficiaires, le modèle de microsubventions a « changé la donne » pour les organismes de proximité confrontés à des contraintes de ressources.

Entre 2023 et 2024, ces organisations bénéficiaires ont organisé 42 cliniques de vaccination sur mesure, administrant plus de 2 100 vaccins dans des lieux accessibles et familiers. Elles ont répondu à des besoins de santé intersectoriels grâce à des approches globales basées sur des modèles de réduction des méfaits, comme l'offre de vaccins contre la COVID-19 ainsi que l'administration de tests et de traitements pour les infections transmissibles sexuellement et par le sang. Pendant les deux prochaines années, le DPC continuera à s'attaquer aux obstacles à l'accès et à donner aux patients les connaissances nécessaires pour prendre des décisions éclairées au sujet des vaccins, notamment les vaccins contre les virus respiratoires.

## **Des approches communautaires adaptées et novatrices**

L'engagement communautaire peut faciliter notre compréhension de la manière dont l'information sur la santé est

consultée et utilisée. De nombreux projets financés par le FPI ont sollicité des leaders communautaires de confiance pour agir en tant qu'ambassadeurs communautaires et offrir des services personnalisés qui ont contribué à créer un environnement de vaccination favorable.

## **Alberta International Medical Graduates Association**

Pendant la pandémie de COVID-19, l'*Alberta International Medical Graduates Association* (AIMGA) a fait appel à des diplômés internationaux en médecine pour promouvoir la vaccination chez les nouveaux arrivants à Calgary. Ces leaders communautaires ont mis à profit leur expertise médicale et leurs connaissances culturelles pour instaurer un climat de confiance et réduire les obstacles linguistiques liés aux services de vaccination. En collaboration avec *Alberta Health Services* et d'autres organisations d'aide aux immigrants, ils ont également joué un rôle déterminant dans l'administration de milliers de vaccins contre la COVID-19 aux travailleurs à risque des usines de transformation de la viande en Alberta.

Entre 2023 et 2024, l'AIMGA a continué d'améliorer l'accès à l'information sur la santé fondée sur des données probantes pour diverses populations grâce à des cliniques multilingues culturellement adaptées et à des campagnes ciblées dans les médias sociaux dans 25 langues. S'appuyant sur ses efforts de lutte contre la pandémie, l'AIMGA travaille maintenant à accroître la connaissance des vaccins et l'adoption des vaccins de routine contre les virus respiratoires dans les populations de nouveaux arrivants de Calgary.

## **Regroupement des centres d'amitié autochtones du Québec**

Le Regroupement des centres d'amitié autochtones du Québec (RCAAQ), un collectif qui offre des services culturellement adaptés aux populations autochtones urbaines du Québec, a dirigé le projet Miro Matisiwin (« Bien-être ») durant la pandémie de COVID-19. Dans le cadre de cette initiative, le RCAAQ a eu recours à des cliniques fixes et mobiles pour accroître le taux de vaccination contre la COVID-19 chez les personnes qui n'étaient pas bien servies par les services de vaccination traditionnels.

En s'appuyant sur les leçons tirées de Miro Matisiwin, le RCAAQ a lancé le projet Mamu (« Ensemble ») de 2023 à 2024 afin d'accroître la sensibilisation et l'adoption des vaccins de routine et des vaccins saisonniers. Dans le cadre de ce programme, le RCAAQ a élaboré du matériel promotionnel culturellement adapté pour atteindre 120 000 utilisateurs en ligne. Le RCAAQ continue de promouvoir la vaccination de routine et la vaccination saisonnière chez les populations autochtones urbaines en accordant la priorité à des soins culturellement adaptés, qui tiennent compte des traumatismes des populations



concernées, tout en réduisant les obstacles à l'accès à la vaccination et en élaborant des ressources adaptées.

## Conclusion

Il est temps de réfléchir à la manière dont nous pouvons soutenir les partenariats et les innovations communautaires élaborés avant, pendant et après la pandémie de COVID-19. Comme je l'ai mentionné dans mon rapport de 2023, cela nous obligera à intégrer systématiquement la planification communautaire dans nos efforts de préparation et d'intervention, y compris la planification élargie en cas de pandémie, les interventions en cas d'éclosion et les programmes de routine (3). Nous pouvons encourager la participation complète des communautés à ces initiatives en mettant en place des mécanismes de financement simplifiés et coordonnés, qui répondent aux besoins des organisations communautaires. Si nos efforts visent à renforcer les relations communautaires et à tenir compte des points de vue des communautés, nous travaillerons à un avenir où tout le monde pourra profiter des bienfaits de la vaccination et, au bout du compte, obtenir de meilleurs résultats en matière de protection contre les maladies évitables par la vaccination.

## Références

1. Song M, Blake-Hepburn D, Roerig M, Sharma T, Pawa J, Allin S; North American Observatory on Health Systems and Policies. Rapid Review: Community partnerships and COVID-19 vaccines. Toronto, ON: NAO; 2023. [https://naohealthobservatory.ca/wp-content/uploads/2023/07/NAO-Rapid-Review-41\\_EN.pdf](https://naohealthobservatory.ca/wp-content/uploads/2023/07/NAO-Rapid-Review-41_EN.pdf)
2. Agence de la santé publique du Canada. Fonds de partenariat d'immunisation. Ottawa, ON : ASPC; 2024. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/priorites-immunization-et-vaccins/fonds-partenariat-immunisation.html>
3. Agence de la santé publique du Canada. Rapport de l'administratrice en chef de la santé publique du Canada sur l'état de la santé publique au Canada 2023 : Créer les conditions favorables à la résilience des communautés : une approche de santé publique en matière d'urgences. Ottawa, ON : ASPC; 2023. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/corporate/publications/chief-public-health-officer-reports-state-public-health-canada/state-public-health-canada-2023/report/rapport.pdf>

**Recevez le **RMTC** dans votre boîte courriel**

- Connaître les tendances
- Recevoir les directives en matière de dépistage
- Être à l'affût des nouveaux vaccins
- Apprendre sur les infections émergentes
- Recevoir la table des matières directement dans votre boîte courriel

**ABONNEZ-VOUS AUJOURD'HUI**

Recherche web : RMTC+abonnez-vous



# Synthèse des données probantes sur les facilitateurs, les obstacles et les hésitations concernant les doses de rappel contre la COVID-19 au Canada

Kaitlin M Young<sup>1\*</sup>, Tricia Corrin<sup>1</sup>, Kusala Pussegoda<sup>1</sup>, Austyn Baumeister<sup>1</sup>, Lisa A Waddell<sup>1</sup>

## Résumé

**Contexte :** Il est important de comprendre les facilitateurs, les obstacles et les hésitations concernant les doses de rappel contre la COVID-19 pour encourager l'adoption de la vaccination recommandée. Cette synthèse des données probantes résume la littérature sur l'intention d'accepter ou de rejeter les doses de rappel du vaccin contre la COVID-19 et les facteurs associés à l'intention ou à l'adoption chez les individus au Canada.

**Méthodes :** Une base de données de la littérature sur la COVID-19 établie par l'Agence de la santé publique du Canada a été consultée pour trouver des articles faisant référence à la vaccination et aux connaissances, attitudes et comportements à l'égard des doses de rappels pour la COVID-19. Une recherche de la littérature grise dans les institutions gouvernementales et universitaires canadiennes a également été effectuée. Les recherches primaires menées au Canada (n = 21) et les examens systématiques pertinents de la littérature mondiale (n = 8) ont été inclus dans cette synthèse.

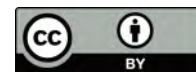
**Résultats :** Les intentions de recevoir une dose de rappel dans la population générale ont diminué entre 2021 et 2023, variant d'une sous-population à l'autre. Au Canada et dans les examens systématiques mondiaux, les facilitateurs, les obstacles et les hésitations étaient semblables. L'âge avancé était le facteur le plus souvent associé positivement à l'intention ou à l'adoption d'une dose de rappel, et les motivations les plus courantes étaient les recommandations du gouvernement ou du professionnel de la santé et le fait de protéger les autres. Les principales raisons de l'hésitation sont la crainte des effets secondaires du vaccin et le manque de confiance dans l'efficacité potentielle du vaccin.

**Conclusion :** Les intentions de recevoir une dose de rappel ont diminué au Canada. Comprendre les raisons de l'hésitation vaccinale et les motivations pour obtenir une dose de rappel peut aider à orienter les futurs programmes de vaccination contre la COVID-19 en santé publique.

**Citation proposée :** Young KM, Corrin T, Pussegoda K, Baumeister A, Waddell LA. Synthèse des données probantes sur les facilitateurs, les obstacles et les hésitations concernant les doses de rappel contre la COVID-19 au Canada. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2024;50(10):369–76.  
<https://doi.org/10.14745/ccdr.v50i10a02f>

**Mots-clés :** rappel, COVID-19, acceptation des vaccins, hésitation à l'égard des vaccins

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



## Affiliation

<sup>1</sup> Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Guelph, ON

## \*Correspondance :

[kaitlin.young@phac-aspc.gc.ca](mailto:kaitlin.young@phac-aspc.gc.ca)

## Introduction

Le Canada a l'un des taux de vaccination contre la COVID-19 les plus élevés au monde. En février 2024, plus de 81 % de la population totale avaient reçu au moins une dose et plus de

16 % avaient reçu le vaccin XBB.1.5 le plus récent, qui a été mis sur le marché en octobre 2023 (1). Le vaccin XBB.1.5 contre la COVID-19 est la version actuelle en date de mars 2024 et est





recommandé à la fois pour la série primaire et comme dose de rappel (supplémentaire) (2).

Il est important de comprendre les facilitateurs, les obstacles et les hésitations concernant les doses de rappel contre la COVID-19 chez les personnes qui ont déjà accepté leur série primaire, afin d'encourager la vaccination recommandée face à la baisse de l'immunité et à l'apparition de variants plus transmissibles. Cette synthèse des données probantes résume la littérature, disponible jusqu'au 31 janvier 2024, sur l'intention et les facteurs associés à l'acceptation ou au rejet des doses de rappel supplémentaires du vaccin contre la COVID-19 chez les individus au Canada. Ces renseignements sont également comparés à des études systématiques globales sur le sujet. Cette synthèse vise à déterminer la présence de causes contextuelles de l'hésitation vaccinale au Canada, afin d'orienter les stratégies adaptées et les futures campagnes de vaccination en santé publique.

## Méthodes

Une analyse continue de la littérature sur la COVID-19 (publiée et prépubliée) par l'Agence de la santé publique du Canada est en cours depuis janvier 2020 (3). Des recherches normalisées ont été effectuées dans PubMed, Scopus et EuropePMC afin d'extraire la littérature sur la COVID-19. Les résultats sont conservés dans une base de données Endnote et sont également accessibles dans Microsoft Excel®. Pour mettre au point cette synthèse, une recherche ciblée par mots-clés a été effectuée dans ces répertoires afin d'identifier 1) des recherches primaires au Canada et 2) des synthèses de données probantes à l'échelle mondiale (i.e., des examens systématiques, des examens de la portée, des examens rapides résumant les données probantes dans plusieurs pays) sur la vaccination et les connaissances, les attitudes et les comportements à l'égard des vaccins de rappel contre la COVID-19. Les termes de recherche comprenaient notamment : (« vaccin\* » OU « immuni\* ») ET (« third dose\* » OU « booster » OU « fourth dose\* » OU « fifth dose\* » OU « additional dose\* » [la recherche a été effectuée en anglais]). Les citations potentiellement pertinentes ont été examinées en fonction de leur pertinence par rapport à la question de la synthèse des données probantes et ont été étiquetées en fonction du pays où elles ont été réalisées, afin d'identifier la recherche canadienne et les synthèses de données probantes globales. Chaque référence a été examinée pour confirmer sa pertinence et les données ont été extraites par un seul évaluateur dans les tableaux S1 et S2 (voir l'**appendice** pour plus de détails sur les renseignements supplémentaires) en utilisant un format structuré développé a priori. L'extraction des données a été vérifiée par un évaluateur principal. Les recherches qui ne portaient que sur la vaccination en général ou qui présentaient une analyse telle que les résultats des rappels ne pouvaient être distingués des résultats de la série primaire ont été exclues. Les revues narratives et autres recherches secondaires ont été

exclues. Cette synthèse des données probantes contient les recherches publiées jusqu'au 31 janvier 2024.

Une recherche de la littérature grise a été effectuée pour compléter la recherche dans les bases de données bibliographiques. La recherche de la littérature grise était axée sur les institutions gouvernementales et universitaires canadiennes ciblées (Recherche de la littérature grise S3). La recherche dans la littérature grise a été achevée le 1<sup>er</sup> février 2024.

## Résultats

Au total, 21 études canadiennes évaluant les attitudes et l'acceptation des doses de rappel du vaccin contre la COVID-19 entre août 2021 et octobre 2023 ont été identifiées et incluses dans cette synthèse des données probantes (tableau S1). Dix d'entre elles étaient des articles publiés et onze des rapports qui n'avaient pas été soumis au processus d'évaluation par les pairs. De nombreuses études étaient des modèles d'observation, y compris des enquêtes longitudinales (n = 7), des études transversales (n = 9) et une étude de cohorte prospective (n = 1). Il y avait également trois études qualitatives et un essai contrôlé randomisé. Huit examens systématiques ont été inclus dans cette synthèse des données probantes afin de fournir une comparaison globale (tableau S2).

### Intention

L'intention d'accepter les doses de rappel contre la COVID-19 a diminué. Entre janvier et octobre 2023, 38 % à 67 % des personnes interrogées avaient l'intention de recevoir une dose de rappel (4–6), ce qui est inférieur à l'intention entre août 2021 et décembre 2022 (61 % à 89 %) (7–18). Deux de ces études réalisées entre octobre 2021 et juillet 2022 suggèrent que 62 % à 64 % des personnes interrogées sont prêtes à recevoir une dose de rappel annuelle contre la COVID-19 (7,17). L'étude la plus récente, menée en octobre 2023, suggère que l'intention de recevoir une dose de rappel à l'automne 2023 avait considérablement diminué depuis 2021 et était la plus élevée en Colombie-Britannique (45 %) et la plus faible en Ontario (35 %), en Saskatchewan/Manitoba (35 %) et dans le Canada atlantique (33 %) (5). D'une étude à l'autre, les personnes ayant reçu un plus grand nombre de doses de vaccins contre la COVID-19 étaient plus susceptibles d'accepter des doses supplémentaires (13,17,19). En comparaison, l'intention variait de 56 % à 98 % dans les études prises en compte dans les examens systématiques mondiaux, qui incluaient la littérature publiée entre novembre 2020 et février 2023 (20–23).

L'intention des parents ou des tuteurs de faire vacciner leurs enfants variait pour quatre études. Une enquête menée au Manitoba entre août et septembre 2022 a révélé que 44 % des parents ou tuteurs étaient susceptibles de faire administrer un vaccin de rappel à leur enfant âgé de 12 à 17 ans (18). Une





enquête pancanadienne menée de novembre à décembre 2022 a révélé que 30 % des parents d'enfants âgés de 12 à 17 ans ont indiqué que leurs enfants avaient reçu trois doses du vaccin contre la COVID-19. Parmi les parents d'enfants de cette tranche d'âge ayant reçu deux doses, 21 % avaient l'intention de faire administrer une troisième dose à leur enfant et 24 % n'étaient pas certains (19). Selon la même enquête, 17 % des parents d'enfants âgés de 5 à 11 ans ont indiqué que leurs enfants avaient reçu trois doses, et parmi les parents d'enfants de cette tranche d'âge qui avaient reçu deux doses, 52 % avaient l'intention de faire administrer une troisième dose à leur enfant et 17 % n'étaient pas certains (19). Selon une enquête pancanadienne, l'intention de recevoir une dose de rappel était plus élevée pendant le déploiement de la série primaire de vaccins contre la COVID-19 chez les enfants. De novembre 2021 à février 2022, 80,6 % des parents ou tuteurs avaient l'intention de faire administrer une dose de rappel à leurs enfants âgés de 12 à 17 ans (12). Au début de la distribution du vaccin contre la COVID-19 aux enfants, entre octobre et novembre 2021, les parents désireux ou indécis de faire vacciner leurs enfants avec la série primaire ont déclaré qu'ils acceptaient généralement les doses de rappel (57,8 %) et la vaccination annuelle contre la COVID-19 (56,4 %) (24). À titre de comparaison, aucun des examens systématiques mondiaux n'a pris en compte l'intention des parents ou tuteurs de faire administrer une dose de rappel à leurs enfants.

L'intention de recevoir une dose de rappel contre la COVID-19 variait selon les sous-groupes de population, notamment les personnes souffrant d'allergies, consommant des drogues illicites, les Autochtones, les immigrants, les minorités visibles et les genres. Une enquête menée entre octobre 2022 et janvier 2023 auprès de personnes souffrant d'allergies 6 à 18 mois après la première vaccination contre la COVID-19 a révélé que 52 % à 57 % d'entre elles recevraient une dose de rappel si le gouvernement ou un médecin le recommandait (25). Parmi un échantillon de personnes vaccinées consommant des substances illégales au Canada, l'intention de recevoir une dose de rappel était de 42 % entre mars et octobre 2022 (26). Deux études menées à l'échelle du Canada (juillet et décembre 2022) ont révélé que les Autochtones étaient légèrement moins susceptibles d'avoir l'intention de recevoir des doses supplémentaires que les non-autochtones (38 % à 82 % contre 49 % à 89 %, respectivement) (12,13). L'intention des immigrants et des non immigrants de recevoir une dose de rappel était semblable (89,9 % contre 88,9 %) entre novembre 2021 et février 2022 (12). La même enquête a également révélé que les minorités visibles qui s'identifiaient comme Noires (76,9 %) et Latino-Américaines (78,6 %) étaient moins susceptibles d'accepter une dose de rappel et que celles qui s'identifiaient comme étant Asiatiques (91,3 % à 100 %) étaient plus susceptibles d'accepter une dose de rappel que les minorités non visibles (89 %) (12). Dans la même enquête, les répondants issus de la communauté LGBTQ2+ étaient plus susceptibles que les répondants non LGBTQ2+ d'avoir l'intention

de recevoir une dose de rappel (93,9 % contre 88,8 %) (12). Des résultats contradictoires ont été rapportés sur la question de savoir si les femmes étaient plus susceptibles d'accepter une dose de rappel que les hommes. Dans une étude menée entre novembre 2021 et février 2022 (12), l'intention des femmes était plus élevée, alors que c'était le cas pour les hommes dans deux études menées entre septembre 2021 et mars 2023 (4,14). En comparant ces résultats avec des examens systématiques mondiaux, des résultats contradictoires ont également été rapportés sur la question de savoir si les hommes ou les femmes étaient plus susceptibles d'accepter une dose de rappel (22). Aucun autre résultat semblable n'a été identifié pour la comparaison de l'intention de recevoir une dose de rappel.

## Obstacles et facilitateurs

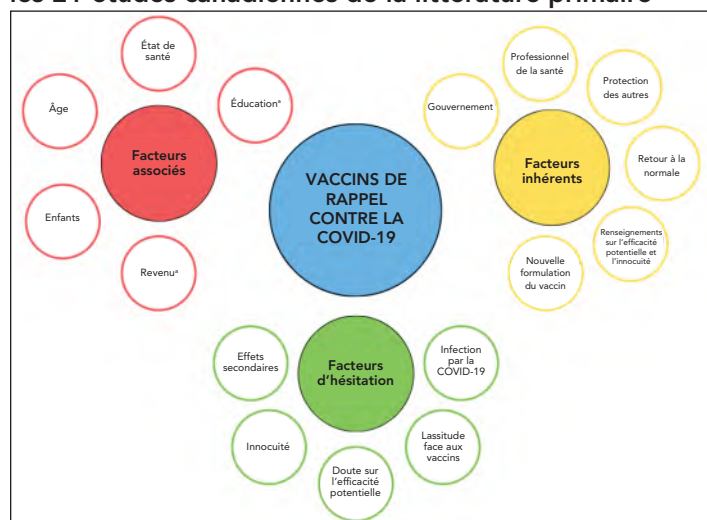
Les obstacles et les facilitateurs concernant l'intention et l'adoption des doses de rappel (**figure 1**) étaient semblables à l'acceptation de la première et de la deuxième dose de vaccin (27). Les facteurs associés de manière positive à l'intention de recevoir des doses de rappel et à leur adoption étaient l'âge avancé (4–7,12–14,17,28), les problèmes de santé chroniques (7,12,28), le fait de ne pas avoir d'enfants (28,29), la croyance en l'efficacité potentielle des vaccins (29), l'accord avec les décisions du gouvernement (29), l'absence d'antécédents d'infection par la COVID-19 (28), le fait d'avoir déjà voté pour le parti libéral ou démocrate (16), le fait de vivre dans une région plus grande ou plus peuplée (4) et une lassitude moins élevée face aux vaccins par les vaccins (6). Les études réalisées entre octobre 2021 et mars 2023 ont indiqué que le niveau d'éducation supérieur (4,7,12,29) et les revenus plus élevés (8,13,29) étaient associés de manière positive à une intention plus élevée de recevoir une dose de rappel et à son adoption. Toutefois, l'enquête la plus récente, réalisée en octobre 2023, suggère que l'intention de recevoir une dose de rappel contre la COVID-19 n'est plus associée aux groupes d'éducation et de revenu (5).

Les recommandations du gouvernement (7,28), les recommandations des professionnels de la santé (7,28), des raisons de santé personnelle ou familiale (7), la volonté de protéger les autres (13,19,26,28,30), l'émergence de nouveaux variants plus sévères (19), la probabilité d'exposition à la COVID-19 (18), le retour à la normale (13,28), les renseignements sur l'efficacité potentielle et l'innocuité du vaccin (18,28) et l'existence de nouvelles formulations vaccinales spécifiques à un variant (13,19) ont aussi motivé l'intention et l'adoption de la dose de rappel. Les réseaux sociaux ont été identifiés comme un facteur de décision dans trois études (7,26,30).

Les principales raisons invoquées pour refuser un vaccin de rappel contre la COVID-19 comprenaient l'inquiétude concernant les effets secondaires à court et à long terme (5,6,13,19,25,28,30), l'inquiétude concernant l'innocuité de doses multiples ou mixtes (4,26), la conviction qu'une dose de rappel n'offrirait pas de protection supplémentaire ou ne



**Figure 1 : Diagramme à bulles des obstacles et facilitateurs les plus courants à la vaccination de rappel contre la COVID-19, y compris les facteurs associés<sup>a</sup>, les motivations et les raisons de l'hésitation signalés dans les 21 études canadiennes de la littérature primaire**



<sup>a</sup> Le revenu et le niveau d'éducation ont été signalés comme des facteurs associés à l'intention de recevoir le vaccin dans les études antérieures à mars 2023, mais l'enquête la plus récente (octobre 2023) n'a révélé aucune association.

contribuerait pas à enrayer la propagation (4,6,13,19,26,31), la conviction qu'un trop grand nombre de doses étaient nécessaires ou la lassitude face au vaccin (4,6,13), et la conviction qu'une dose de rappel n'était pas nécessaire en présence d'une infection antérieure à la COVID-19 (4,13). Une étude de juillet 2022 a montré que les personnes préoccupées par les effets à long terme des doses de rappel étaient plus souvent des femmes, des personnes de moins de 55 ans et n'ayant pas été complètement vaccinées ou ayant été vaccinées, mais n'ayant pas reçu de dose de rappel (11). Les recommandations proposées pour faciliter l'obtention des vaccins de rappel comprenaient les cliniques sans rendez-vous, la mise à disposition de services de garde d'enfants ou de rendez-vous familiaux et des congés rémunérés (7).

Les conclusions des examens systématiques mondiaux étaient semblables à celles des études canadiennes. Les facteurs associés de manière positive à l'intention et à l'adoption des doses de rappels sont l'âge avancé, le sexe masculin, un niveau d'éducation plus élevé, un revenu plus élevé, le fait d'être marié, l'ethnie blanche, asiatique ou hispanique, la géographie (pays, région et résidence), les antécédents d'autres vaccinations et les antécédents de maladies chroniques (20–22,32,33). Une infection antérieure à la COVID-19 a été associée de manière négative à l'intention de recevoir la dose de rappel (21,22), mais une étude a montré qu'elle était associée de manière positive à la prise effective de la dose (21). Les motivations concernant l'intention et l'adoption d'une dose de rappel du vaccin sont la confiance dans l'efficacité potentielle du vaccin, la susceptibilité perçue, la gravité perçue et la confiance dans les

autorités (21,22,32–34). Les raisons de l'hésitation sont la crainte d'effets indésirables, les préoccupations concernant l'innocuité et l'efficacité potentielle et le scepticisme, la méfiance ou les théories du complot (20,22,33). Les publications parues jusqu'en novembre 2022 suggèrent qu'un vaccin de rappel combiné contre la grippe et la COVID-19 pourrait améliorer l'adoption des doses de rappel (35).

## Attitudes et connaissances

Au début de l'année 2022 (janvier à avril), 60 % à 81 % des Canadiens et Canadiennes estimaient que l'administration de doses de rappel lorsque cela était nécessaire permettait de se protéger efficacement contre le virus, d'éviter une maladie grave ou un décès, ou de ralentir la propagation du virus (11,17,36,37). Alors que les personnes non vaccinées et les personnes ayant reçu une troisième dose en janvier 2022 pensaient qu'elles seraient exposées et infectées par Omicron en toute situation (53 % contre 54 %), les personnes ayant reçu une troisième dose étaient plus susceptibles que les personnes non vaccinées de croire qu'une nouvelle infection serait plus grave ou mortelle (17 % contre 7 %) (38,39). En mars 2022, une plus grande proportion de personnes ayant reçu une dose de rappel ont jugé que leurs connaissances sur le vaccin contre la COVID-19 étaient très bonnes (23 %) par rapport aux répondants n'ayant pas reçu de dose de rappel (14 %) ( $p \leq 0,01$ ) (29).

Les personnes ayant reçu une dose de rappel entre janvier et mars 2022 avaient davantage confiance dans les décisions des gouvernements fédéral et provinciaux concernant les vaccins contre la COVID-19 (29) et les restrictions (38). Toutefois, entre février et août 2022, un certain scepticisme s'est manifesté à l'égard des entreprises pharmaceutiques, des décisions et des politiques du gouvernement et de la santé publique, même parmi ceux ayant reçu une dose de rappel (30,40).

Un essai contrôlé randomisé, mené entre janvier et février 2022 et portant sur les stratégies visant à administrer des doses de rappel, a indiqué que les participants seraient moins susceptibles d'obtenir une dose de rappel s'ils étaient automatiquement inscrits à un rendez-vous, par rapport à une situation contrôlée dans laquelle ils prennent eux-mêmes rendez-vous pour le rappel (41). Les participants à l'enquête désireux de recevoir une dose de rappel en octobre ou novembre 2021 se sont montrés très favorables (75 %) à l'administration conjointe du vaccin contre la COVID-19 et du vaccin antigrippal ou d'autres vaccins systématiques (7). Aucun des examens systématiques mondiaux n'a inclus de résultats semblables à des fins de comparaison.

## Discussion

Cette synthèse des données probantes donne un aperçu des facilitateurs, des obstacles et de l'hésitation concernant les doses de rappel contre la COVID-19 parmi les Canadiens et



Canadiennes entre 2021 et 2023. Aucune différence majeure n'a été observée par rapport aux examens systématiques mondiaux. Les études canadiennes incluses ont systématiquement fait état d'une réduction de l'intention et de l'adoption des doses de rappel contre la COVID-19 entre 2021, date à laquelle les doses de rappel ont été recommandées pour la première fois, et 2023. Les études réalisées suggèrent des caractéristiques de la population qui est prête à accepter des rappels, mais ne nous donnent pas d'indications sur les caractéristiques de la population dont les intentions ont changé au fur et à mesure que les activités de lutte contre la pandémie ont été réduites ou interrompues au cours des deux dernières années. Ces connaissances n'ont été trouvées dans aucune des synthèses de données probantes mondiales incluses.

La littérature canadienne et les examens systématiques mondiaux ont tous indiqué que l'âge avancé est associé à l'intention et à l'adoption d'une dose de rappel contre la COVID-19, et que les individus sont motivés par les recommandations du gouvernement ou d'un professionnel de la santé et par l'idée qu'ils contribuent à protéger les autres (20,22,33,42). Entre 2021 et 2023, les activités fédérales, provinciales et territoriales d'intervention en matière de santé publique ont été réduites au Canada et l'intérêt du grand public face à la COVID-19 a diminué. Par conséquent, il est probable que l'incidence positive des messages émanant de sources fiables sur les intentions et les comportements des individus à l'égard des rappels de vaccins contre la COVID-19 ait diminué au fil du temps (43). De plus, les recommandations concernant les doses de rappel ont varié dans le temps et d'une province à l'autre, ce qui peut avoir eu une incidence sur l'intention ou l'adoption du vaccin (2,44). Au Canada, l'hésitation due aux inquiétudes concernant les effets secondaires du vaccin et les doutes quant à son efficacité potentielle continue de poser problème et ne s'est probablement pas amélioré compte tenu de la réduction des messages de santé publique mentionnée ci-dessus. La prise en compte de ces observations, ainsi que des différences d'intention constatées entre les différents sous-groupes au Canada, permettra, nous l'espérons, d'orienter des stratégies plus adaptées et de futures campagnes de vaccination de santé publique afin d'encourager la vaccination de rappel contre la COVID-19 au sein de la population canadienne.

Les données probantes résumées dans cette synthèse sont considérées comme présentant un risque de biais élevé à modérer en fonction de la taille de l'échantillon et de la représentativité de l'échantillon par rapport à la population cible, ainsi que de la capacité de l'outil d'enquête à mesurer les résultats recherchés (e.g., s'il a fait l'objet d'une recherche formative, s'il a été validé et testé avant d'être mis en œuvre). Bien qu'aucune évaluation formelle du risque de biais n'ait été réalisée, la représentativité de la base d'échantillonnage, les faibles taux de réponse et les problèmes de biais de désirabilité sociale influençant les principaux résultats étaient communs à

l'ensemble des études d'observation. Il existe peu de données probantes sur l'intention et l'adoption par les populations sous-représentées, notamment les minorités visibles, les populations autochtones, les enfants et les personnes issues de la communauté LGBTQ2+, et parmi les hommes et les femmes et les différents statuts socioéconomiques. La plupart des études ont utilisé des enquêtes en ligne ou par téléphone, ce qui peut limiter la participation de certains segments de la population en raison d'un manque d'accès. Il convient donc d'examiner dans quelle mesure les résultats peuvent être appliqués à la population cible. Bien que de nombreuses études présentées dans cette synthèse des données probantes montrent des tendances semblables, les conclusions pourraient changer avec le temps et avec des recherches supplémentaires, des échantillons plus importants et des stratégies d'échantillonnage et des outils de collecte de données différents.

Les principaux domaines de recherche future sont les intentions et les raisons de l'hésitation et du refus dans les populations à haut risque et mal desservies, les comparaisons entre les pays et les études qui identifient les interventions efficaces qui encourageraient les individus à se tenir au courant des recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation concernant le vaccin contre la COVID-19 (2). Alors que le virus continue de circuler et que les mesures de santé publique ont été ramenées à un niveau de service normal, il est essentiel de comprendre les intentions de se faire vacciner et les hésitations à accepter une dose de rappel, afin d'améliorer l'adoption des doses de rappel face à la baisse de l'immunité, à des variants plus transmissibles et à d'autres urgences de santé publique nécessitant des stratégies de vaccination.

## Conclusion

Il est probable que la diminution de l'intention d'utiliser des doses de rappel contre la COVID-19 en 2023 soit liée à de nombreux facteurs, notamment la lassitude face à la pandémie et le désir de passer à autre chose. En raison de la réduction des messages et de la couverture médiatique, la pression exercée sur la communauté pour qu'elle soit informée de l'existence de la COVID-19 et qu'elle se fasse vacciner lorsqu'il est recommandé est moins forte, les activités de santé publique à tous les niveaux du gouvernement ayant été ramenées à un niveau normal ou quasi normal. Toutefois, il serait prudent de mettre l'accent sur l'amélioration des interventions et des stratégies de communication, afin de fournir des messages adaptés sur le contenu, le moment et la raison d'être des vaccins et ainsi encourager la vaccination dans la population en général et dans les communautés mal desservies. Les résultats de cette synthèse des données probantes peuvent servir de base à l'élaboration de nouvelles stratégies de santé publique et à l'établissement de priorités pour de nouvelles recherches visant à combler les lacunes actuelles en matière de connaissances.



## Déclaration des auteurs

K. Y. — Supervision, extraction de données, rédaction de la version originale, rédaction-révision et édition

T. C. — Conceptualisation, méthodologie, extraction des données, rédaction de la version originale, rédaction-révision et édition

K. P. — Extraction de données, rédaction de la version originale, rédaction-révision et édition

A. B. — Extraction de données, rédaction de la version originale, rédaction-révision et édition

L. W. — Conceptualisation, méthodologie, rédaction-révision et édition

## Intérêts concurrents

Aucun.

## Remerciements

Aucun

## Financement

Ce travail a été soutenu par l'Agence de la santé publique du Canada.

## Références

- Agence de la santé publique du Canada. Vaccination COVID-19 : Couverture vaccinale. Ottawa, ON : ASPC; 2024. [Consulté le 28 mars 2024]. <https://sante-infobase.canada.ca/covid-19/couverture-vaccinale/>
- Gouvernement du Canada. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). Directives sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 à l'automne 2024. Ottawa, ON : Gouvernement du Canada; 2024. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-directives-vaccins-covid-19-automne-2024.html>
- Corrin T, Ayache D, Baumeister A, Young K, Pussegoda K, Ahmad R, Waddell L. Veille bibliographique de la COVID-19 – cadre pour gérer la littérature et appuyer la prise de décisions fondées sur des données probantes sur un sujet de santé publique en évolution rapide. Relevé des maladies transmissibles au Canada 2023;49(1):6–11. DOI
- Institut national de santé publique du Québec. Pandémie et vaccination - Résultats du 4 avril 2023. Québec, QC : INSPQ; 2023. <https://www.inspq.qc.ca/covid-19/sondages-attitudes-comportements-quebecois/vaccination-4-avril-23>
- IPSOS. Four in Ten (40%) Canadians Do Not Intend to Get a COVID-19 Booster Vaccine Nor a Flu Shot. Vancouver, BC: IPSOS; 2023. <https://www.ipsos.com/en-ca/four-in-ten-canadians-do-not-intend-get-covid-19-booster-vaccine-nor-flu-shot>
- Canadian Pharmacists Association. Vaccine intentions among Canadians August 2023 - OMNI Survey Results. 2023. <https://www.pharmacists.ca/cpha-ca/assets/File/cpha-on-the-issues/CPhA-Cold-and-flu-season-survey-Aug2023-Release-deck.pdf>
- Reifferscheid L, Lee JS, MacDonald NE, Sadarangani M, Assi A, Lemaire-Paquette S, MacDonald SE. Transition to endemic: acceptance of additional COVID-19 vaccine doses among Canadian adults in a national cross-sectional survey. BMC Public Health 2022;22(1):1745. DOI PubMed
- Lazarus JV, Wyka K, White TM, Picchio CA, Gostin LO, Larson HJ, Rabin K, Ratzan SC, Kamarulzaman A, El-Mohandes A. A survey of COVID-19 vaccine acceptance across 23 countries in 2022. Nat Med 2023;29(2):366–75. DOI PubMed
- IPSOS. Global Attitudes on COVID-19 Vaccine Booster Shots. Vancouver, BC: IPSOS; 2021. <https://www.ipsos.com/sites/default/files/ct/news/documents/2021-09/Global-attitudes-about-COVID-19-Vaccine-Booster-Shots-Sept%202021.pdf>
- IPSOS. Two in Three (67%) Canadians Believe that a Fully Vaccinated Population Won't be Enough to Stop the Spread of Omicron. Vancouver, BC: IPSOS; 2022. <https://www.ipsos.com/en-ca/news-polls/Two-Three-Canadians-Believe-Fully-Vaccinated-Population-Not-Enough-Stop-Omicron>
- IPSOS. Continued Strong Support for COVID-19 Boosters Among Canadians. Vancouver, BC: IPSOS; 2022. <https://www.ipsos.com/en-ca/news-polls/continued-strong-support-for-boosters-among-canadians>
- Statistique Canada. Archivé - Santé des Canadiens et COVID-19, par région, âge, genre de la personne et autres caractéristiques, inactif. Ottawa, ON : StatCan; 2022. [Consulté le 29 mars 2024]. [https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/cv.action?pid=1310080901&request\\_locale=fr](https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/cv.action?pid=1310080901&request_locale=fr)
- Agence de la santé publique du Canada. L'impact de l'expérience de la pandémie de COVID-19 sur les intentions et les comportements futurs liés aux vaccins (2022). Ottawa, ON : ASPC; 2023. [https://publications.gc.ca/collections/collection\\_2023/aspc-phac/H14-432-2023-fra.pdf](https://publications.gc.ca/collections/collection_2023/aspc-phac/H14-432-2023-fra.pdf)





14. Nanos Research. A strong majority of Canadians say they will definitely take the COVID-19 vaccine booster shot when available. 2021. <https://nanos.co/wp-content/uploads/2022/01/2021-2045-Globe-December-Populated-Report-Booster-with-Tabs.pdf>
15. Nanos Research. Strong majority of Canadians show interest in getting a COVID-19 vaccination booster shot. 2021. <https://nanos.co/wp-content/uploads/2021/10/2021-1981-CTV-September-Populated-report-Powerplay-with-tabs.pdf>
16. Angus Reid Institute. Kids and COVID: Half of Canadian parents with children aged 5-11 ready to vaccinate their little ones ASAP. 2021. [https://angusreid.org/wp-content/uploads/2021/10/2021.10.13\\_COVID\\_October\\_.pdf](https://angusreid.org/wp-content/uploads/2021/10/2021.10.13_COVID_October_.pdf)
17. Angus Reid Institute. COVID-19: Half want boosters ASAP, but two-in-five among vaccinated say they're not sold on another shot. 2022. <https://angusreid.org/covid-19-canada-booster-vaccine-skepticism/>
18. Manitoba Health. COVID-19 Vaccine Planning for Fall. Winnipeg, MB: Manitoba Health; 2022. [https://manitoba.ca/asset\\_library/en/proactive/20222023/covid-19-for-fall-en.pdf](https://manitoba.ca/asset_library/en/proactive/20222023/covid-19-for-fall-en.pdf)
19. Impact Canada. COVID-19 Snapshot Monitoring. 2022. [Consulté le 28 mars 2024]. <https://impact.canada.ca/en/cosmo-canada>
20. Galanis P, Vraha I, Katsiroumpa A, Siskou O, Konstantakopoulou O, Katsoulas T, Mariolis-Sapsakos T, Kaitelidou D. First COVID-19 booster dose in the general population: A systematic review and meta-analysis of willingness and its predictors. *Vaccines (Basel)* 2022;10(7):1097. DOI PubMed
21. Abdelmoneim SA, Sallam M, Hafez DM, Elrewany E, Mousli HM, Hammad EM, Elkhadry SW, Adam MF, Ghobashy AA, Naguib M, Nour El-Deen AE, Aji N, Ghazy RM. COVID-19 vaccine booster dose acceptance: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Infect Dis* 2022;7(10):298. DOI PubMed
22. Limbu YB, Huhmann BA. Why some people are hesitant to receive COVID-19 boosters: A systematic review. *Trop Med Infect Dis* 2023;8(3):159. DOI PubMed
23. McKinley CJ, Limbu Y. Promoter or barrier? Assessing how social media predicts Covid-19 vaccine acceptance and hesitancy: A systematic review of primary series and booster vaccine investigations. *Soc Sci Med* 2024;340:116378. DOI PubMed
24. Humble RM, Sell H, Wilson S, Sadarangani M, Bettinger JA, Meyer SB, Dubé È, Lemaire-Paquette S, Gagneur A, MacDonald SE. Parents' perceptions on COVID-19 vaccination as the new routine for their children ≤ 11 years old. *Prev Med* 2022;161:107125. DOI PubMed
25. Stehlin F, Khoudja RY, Al-Otaibi I, ALMuhizi F, Fein M, Gilbert L, Tsoukas C, Ben-Shoshan M, Copaescu AM, Isabwe GA. COVID-19 booster vaccine acceptance following allergy evaluation in individuals with allergies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12(1):242–245.e2. DOI PubMed
26. Ali F, Kaura A, Russell C, Bonn M, Bruneau J, Dasgupta N, Imtiaz S, Martel-Laferrrière V, Rehm J, Shahin R, Elton-Marshall T. Identifying barriers and facilitators to COVID-19 vaccination uptake among People Who Use Drugs in Canada: a National Qualitative Study. *Harm Reduct J* 2023;20(1):99. DOI PubMed
27. Agence de la santé publique du Canada. Revue rapide et évolutive sur les attitudes à l'égard des vaccins et de l'adoption des vaccins contre la COVID-19 au Canada : mise à jour 11. Ottawa, ON : ASPC; 2021. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/reponse-canada/resumes-donnees-probantes-recentes/revue-rapide-evolutive-attitudes-egard-adoption-vaccins-mise-jour-11.html>
28. Léger C, Deslauriers F, Gosselin Boucher V, Phillips M, Bacon SL, Lavoie KL. Prevalence and motivators of getting a COVID-19 booster vaccine in Canada: results from the iCARE study. *Vaccines (Basel)* 2023;11(2):291. DOI PubMed
29. Leigh JP, FitzGerald EA, Moss SJ, Brundin-Mather R, Dodds A, Stelfox HT, Dubé È, Fiest KM, Halperin D, Ahmed SB, MacDonald SE, Straus SE, Manca T, Kamstra JN, Soo A, Longmore S, Kupsch S, Sept B, Halperin S. Factors affecting hesitancy toward COVID-19 vaccine booster doses in Canada: a cross-national survey. *Can J Public Health* 2024;115(1):26–39. DOI PubMed
30. Zhu P, Tatar O, Haward B, Steck V, Griffin-Mathieu G, Perez S, Dubé È, Zimet G, Rosberger Z. Examining an altruism-eliciting video intervention to increase COVID-19 vaccine intentions in younger adults: A qualitative assessment using the realistic evaluation framework. *Vaccines (Basel)* 2023;11(3):628. DOI PubMed
31. IPSOS. BC Booster Shots: Fewer than Half (44%) of British Columbians with Two Doses of a COVID-19 Vaccine Plan to Get Their Booster Shot as Soon as Available. Vancouver, BC: IPSOS; 2022. [https://www.ipsos.com/sites/default/files/ct/news/documents/2022-02/BCPhA\\_Boosters-Factum-2022-02-09-v1\\_2.pdf](https://www.ipsos.com/sites/default/files/ct/news/documents/2022-02/BCPhA_Boosters-Factum-2022-02-09-v1_2.pdf)



32. Ayyalasomayajula S, Dhawan A, Karattuthodi MS, Thorakkattil SA, Abdulsalim S, Elnaem MH, Sridhar S, Unnikrishnan MK. A systematic review on sociodemographic, financial and psychological factors associated with COVID-19 vaccine booster hesitancy among adult population. *Vaccines (Basel)* 2023;11(3):623. DOI PubMed
33. Yazdani Y, Pai P, Sayfi S, Mohammadi A, Perdes S, Spitzer D, Fabreau GE, Pottier K. Predictors of COVID-19 vaccine acceptability among refugees and other migrant populations: A systematic scoping review. *medRxiv* 2023. [Consulté le 28 mars 2024]. DOI
34. Limbu YB, Gautam RK. How well the constructs of health belief model predict vaccination intention: A systematic review on COVID-19 primary series and booster vaccines. *Vaccines (Basel)* 2023;11(4):816. DOI PubMed
35. Tzenios N, Tazanios ME, Chahine M. Combining influenza and COVID-19 booster vaccination strategy to improve vaccination uptake necessary for managing the health pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Vaccines (Basel)* 2022;11(1):16. DOI PubMed
36. Leger. North American Tracker - January 10<sup>th</sup>, 2022. 2022. [https://leger360.com/wp-content/uploads/2024/02/Legers-North-American-Tracker-January-10th-2022\\_V2.pdf](https://leger360.com/wp-content/uploads/2024/02/Legers-North-American-Tracker-January-10th-2022_V2.pdf)
37. Gouvernement du Canada. Enquête sur la couverture vaccinale des enfants contre la COVID-19 (ECVEC) : Résultats de 2022. Ottawa, ON : Gouvernement du Canada; 2023. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation-vaccins/couvertures-vaccinales/enquete-couverture-vaccinale-enfants-covid-19-resultats-2022.html>
38. Angus Reid Institute. Omicron Inevitability? 55% say they'll be infected regardless of precautions; two-in-five would end all restrictions. 2022. [https://angusreid.org/wp-content/uploads/2022/01/2022.01.13\\_COVID\\_inevitability.pdf](https://angusreid.org/wp-content/uploads/2022/01/2022.01.13_COVID_inevitability.pdf)
39. Angus Reid Institute. Unconcerned about Omicron: More than four-in-five now believe a COVID-19 infection would be mild, manageable. 2022. [https://angusreid.org/wp-content/uploads/2022/01/2022.01.26\\_COVID\\_Unconcerned\\_about\\_Omicron.pdf](https://angusreid.org/wp-content/uploads/2022/01/2022.01.26_COVID_Unconcerned_about_Omicron.pdf)
40. Thaivalappil A, Young I, MacKay M, Pearl DL, Papadopoulos A. A qualitative study exploring healthcare providers' and trainees' barriers to COVID-19 and influenza vaccine uptake. *Health Psychol Behav Med* 2022;10(1):695–712. <https://doi.org/10.1080/21642850.2022.2106231> PubMed
41. Banerjee S, Hunter A, John P, Koenig R, Lee-Whiting B, Loewen P, McAndrews J, Nyhan B, Savani M. Thinking about default enrollment lowers vaccination intentions and public support in G7 countries. *PNAS Nexus* 2024;3(4):093. <https://academic.oup.com/pnasnexus/article/3/4/pgae093/7614389>
42. Gouvernement du Canada. Synthèse en bref des données probantes sur les attitudes et l'acceptation concernant les doses de rappel contre la COVID-19. Ottawa, ON : Gouvernement du Canada; 2022. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/reponse-canada/resumes-donnees-probantes-recentes/synthese-bref-donnees-probantes-attitudes-acceptation-doses-rappel-contre-covid-19.html>
43. Institut canadien d'information sur la santé. Calendrier des interventions liées à la COVID-19 au Canada. Ottawa, ON : ICIS; 2022. [Consulté le 13 août 2024]. <https://www.cih.ca/fr/calendrier-des-interventions-liees-a-la-covid-19-au-canada>
44. Institut national de santé publique du Québec. Administration de doses de rappel du vaccin contre la COVID-19: recommandations pour l'automne 2023. Québec, QC : INSPQ; 2023. <https://www.inspq.qc.ca/publications/3367>

## Appendice : Données disponibles

Toutes les données pertinentes sont incluses dans l'article ou dans les renseignements supplémentaires (fichiers supplémentaires 1–3) : <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/8YH7R>

# Modélisation mathématique pour la préparation aux pandémies au Canada : leçons de la COVID-19

Nicholas H Ogden<sup>1\*</sup>, Emily S Acheson<sup>1</sup>, Kevin Brown<sup>2,3</sup>, David Champredon<sup>1</sup>, Caroline Colijn<sup>4</sup>, Alan Diener<sup>5</sup>, Jonathan Dushoff<sup>6</sup>, David JD Earn<sup>7</sup>, Vanessa Gabriele-Rivet<sup>1</sup>, Marcellin Gangbè<sup>1</sup>, Steve Guillouzic<sup>8</sup>, Deirdre Hennessy<sup>9</sup>, Valerie Hongoh<sup>1</sup>, Amy Hurford<sup>10</sup>, Lisa Canary<sup>1</sup>, Michael Li<sup>1</sup>, Victoria Ng<sup>1</sup>, Sarah P Otto<sup>11</sup>, Irena Papst<sup>1</sup>, Erin E Rees<sup>1</sup>, Ashleigh Tuite<sup>3,12</sup>, Matthew R MacLeod<sup>8</sup>, Carmen Lia Murall<sup>13</sup>, Lisa Waddell<sup>1</sup>, Rania Wasfi<sup>1</sup>, Michael Wolfson<sup>14</sup>

## Résumé

**Contexte :** La pandémie de COVID-19 a mis en relief la nécessité d'une planification en cas de pandémie, mais a également mis en lumière l'utilisation de la modélisation mathématique pour soutenir les décisions en matière de santé publique. Les types de modèles qui furent nécessaires (à compartiments, à base d'agents, d'importation) sont décrits. Les meilleures pratiques concernant le réalisme biologique (y compris la nécessité de conseillers experts multidisciplinaires pour les modélisateurs), la complexité du modèle, la prise en compte de l'incertitude et la communication aux décideurs et au public sont décrites.

**Méthodes :** Les membres du Réseau externe en modélisation des maladies infectieuses de l'Agence de la santé publique du Canada (REM-MI ASPC), une communauté de pratique nationale sur la modélisation mathématique des maladies infectieuses pour la santé publique, ont élaboré une analyse narrative à partir de l'expérience de la COVID-19.

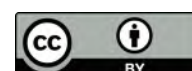
**Résultats :** La modélisation peut soutenir au mieux la préparation à la pandémie de deux manières : 1) en modélisant pour soutenir les décisions sur les besoins en ressources pour les pandémies futures probables en estimant le nombre d'infections, de cas hospitalisés et de cas nécessitant des soins intensifs, associés aux épidémies d'agents pathogènes pandémiques « hypothétiques, mais plausibles » au Canada; et 2) en disposant de méthodes de modélisation prêtes à l'emploi qui peuvent être facilement adaptées aux caractéristiques d'un agent pathogène pandémique émergent et utilisées pour les prévisions à long terme de l'épidémie au Canada, ainsi que pour explorer des scénarios afin de soutenir les décisions de santé publique sur l'utilisation d'interventions.

**Conclusion :** Les organismes de santé publique au Canada ont besoin d'une expertise en modélisation à l'interne, connectée avec les modélisateurs du milieu universitaire au sein d'une communauté de pratique, dans laquelle les relations établies en dehors des périodes de crise peuvent être utilisées pour améliorer la modélisation pendant les urgences de santé publique. Les difficultés majeures auxquelles fait face la modélisation dans la préparation à une pandémie incluent la disponibilité de données couplées de la santé publique, des hôpitaux et de la génomique au Canada.

**Citation proposée :** Ogden NH, Acheson ES, Brown K, Champredon D, Colijn C, Diener A, Dushoff J, Earn DJD, Gabriele-Rivet V, Gangbè M, Guillouzic S, Hennessy D, Hongoh V, Hurford A, Canary L, Li M, Ng V, Otto SP, Papst I, Rees EE, Tuite A, MacLeod MR, Murall CL, Waddell L, Wasfi R, Wolfson M. Modélisation mathématique pour la préparation aux pandémies au Canada : leçons de la COVID-19. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2024;50(10):377–89. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v50i10a03f>

**Mots-clés :** modélisation mathématique, préparation à une pandémie, maladies infectieuses, COVID-19

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



## Affiliations

[Voir l'appendice](#)

## \*Correspondance :

[nicholas.ogden@phac-aspc.gc.ca](mailto:nicholas.ogden@phac-aspc.gc.ca)



## Introduction

La pandémie de COVID-19, causée par le SRAS-CoV-2, a mis en relief la nécessité de planifier pour les futures pandémies. De nombreuses initiatives de préparation à la pandémie ont été lancées aux niveaux national et international (1,2). La modélisation a soutenu les plans de lutte contre les pandémies précédents, et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a inclus la modélisation comme source de données probante pour soutenir la planification (3). Au Canada, la modélisation a soutenu les décisions prises lors de la pandémie de grippe pH1N1 (4–6) et la planification subséquente pour les pandémies de grippe (7). Au cours de la pandémie de COVID-19, le rôle de la modélisation dans la prise de décision a été mis en évidence. Les modèles mathématiques synthétisent les informations relatives à la transmission de la maladie au sein de la population, à la gravité de la maladie dans différents groupes d'âge ou de population, à l'immunité de la population, à l'efficacité des interventions non pharmaceutiques (INP) et à l'efficacité des vaccins, entre autres aspects. Ce faisant, les modèles produisent un narratif qui peut être interprété par les décideurs et le public, et qui soutient la prise de décision fondée sur des données probantes, la transparence et la confiance du public.

L'objectif de cet article est de décrire comment les efforts de modélisation peuvent soutenir la préparation aux pandémies, y compris une description des types de modèles, de leurs rôles, des meilleures pratiques pour leur utilisation et de l'expertise requise, en se basant sur les pandémies passées et nos expériences récentes avec la COVID-19. Dans le cadre de cet article, la modélisation comprend les approches mathématiques et de simulation permettant de comprendre et de prévoir l'introduction, l'invasion, la propagation, l'évolution et le contrôle des agents pathogènes à l'origine d'une pandémie, ainsi que l'impact sur les capacités des services de soins de santé. L'accent est mis sur la préparation contre des agents pathogènes qui se répandent dans la population humaine par transmission de personne à personne, avec la capacité de se disperser à travers le réseau mondial de transport. Il est probable que ces agents pathogènes émergent des réservoirs animaux par transmission zoonotique. Si le retour vers les réservoirs animaux, comme cela s'est produit avec le SRAS-CoV-2, peut être une caractéristique de la transmission et de l'écologie de ces agents pathogènes, l'importance pour la préparation à la pandémie dépend de son impact sur la transmission de personnes à personnes (i.e., si le contact permanent entre l'animal et l'homme fait que le nombre de reproduction de base  $R_0$  est supérieur à un). L'OMS a établi une liste d'agents pathogènes prioritaires en fonction de leur importance pour la santé publique, mais ses critères sont généraux et vont au-delà de la capacité à provoquer une pandémie (8), de sorte que cette liste est trop longue pour être prise en compte dans son intégralité dans le cadre de la planification en cas de pandémie. Par exemple, des zoonoses telles que le MERS-CoV, le Nipah, la fièvre hémorragique de Crimée-Congo et la fièvre de la vallée du Rift sont répertoriées,

bien qu'elles aient souvent une transmission de personne à personne limitée, des cycles de transmission complexes et des voies de propagation dans les populations humaines impliquant des arthropodes vecteurs et des réservoirs d'animaux sauvages et domestiqués. Les flambées de ces maladies peuvent être définies par l'OMS comme des pandémies parce qu'elles touchent plusieurs pays. Toutefois, l'absence de transmission de personne à personne soutenue ou de conditions propices à la transmission zoonotique au Canada signifie que, sans évolution supplémentaire, il est peu probable qu'elles provoquent au Canada des épidémies de l'ampleur de la COVID-19 ou des pandémies de grippe de 1918 et 2009, auxquelles la planification des pandémies a pour but de nous préparer. La modélisation nous aide à comprendre le risque potentiel de ces maladies, en particulier dans le contexte du changement climatique (9), mais cela n'entre pas dans le cadre de cet article.

## Méthodes

Les membres du Réseau externe en modélisation des maladies infectieuses de l'Agence de la santé publique du Canada (REM-MI ASPC), une communauté de pratique nationale sur la modélisation mathématique des maladies infectieuses pour la santé publique, ont élaboré une analyse narrative de la manière dont la modélisation peut soutenir au mieux la préparation en cas de pandémie. Les auteurs ont recherché et examiné des articles scientifiques et de la littérature grise publiés au cours des 20 dernières années sur la préparation en cas de pandémie au Canada et l'utilisation de la modélisation pendant la pandémie de COVID-19. Comme la plupart des auteurs ont participé à la modélisation pour soutenir les décisions aux paliers fédéral, provincial et/ou territorial, leur avis d'expert et leurs expériences vécues sur la façon dont la modélisation a soutenu les décideurs en matière de santé publique pendant la pandémie ont été pris en compte.

## Résultats

La modélisation de l'aide à la préparation à une pandémie comporte deux volets :

1. La modélisation de la transmission d'agents pathogènes pandémiques « hypothétiques, mais plausibles » pour soutenir les décisions relatives aux activités préparatoires, telles que les réserves d'urgence
2. La conception de méthodes et d'outils de modélisation validés qui sont maintenus, capables de s'adapter rapidement à la biologie des pathogènes émergents et qui sont donc « prêts à l'emploi » pour soutenir les décisions en cas d'émergence d'un pathogène à potentiel pandémique





Dans les deux cas, il faut tenir compte des bonnes pratiques en matière de méthodes de modélisation, de communication des résultats de la modélisation et des besoins en données pour la modélisation. Il est également essentiel de disposer de personnes formées à la reconnaissance et à la satisfaction des besoins en matière de modélisation, intégrées dans les organisations de santé publique et dans les cercles de décideurs, ou entretenant des relations étroites avec eux (10). Bien qu'elle ne fasse pas explicitement partie de la planification en cas de pandémie, la modélisation peut également favoriser la résilience aux pandémies, ce qui est abordé à la fin de cet article.

### Bonnes pratiques

Les modèles mathématiques actuellement utilisés pour soutenir les décisions en matière de santé publique et de politique de santé doivent concilier réalisme biologique et traçabilité (11,12). Si les modèles doivent être suffisamment simples pour être compris et mis en œuvre efficacement (13), le réalisme utile implique d'intégrer les processus biologiques de l'infection et de la guérison, les conséquences de l'infection, le comportement humain qui sous-tend la transmission des agents pathogènes et l'efficacité des INP et des interventions pharmaceutiques (voir ci-dessous). Cependant, plus un modèle est complexe, plus il est sujet à des erreurs non détectées et à une paramétrisation imprécise (13–15). La complexité excessive peut également limiter les méthodes standard d'évaluation des modèles, telles que les analyses de sensibilité (16) et la possibilité de calibrer les modèles avec les données (17). Toutefois, les progrès en matière de puissance de calcul, de disponibilité et de synthèse des données permettent de plus en plus une modélisation tractable basée sur la transmission avec un jumeau numérique de la société pour modéliser les contacts sociaux en détail (18). Les résultats de modèles très simples peuvent également être utiles pour communiquer certains aspects d'une épidémie émergente à une audience profane, qui peut être le public ou des gestionnaires non experts, comme ce fut le cas lors de la pandémie de COVID-19 (19). L'élaboration de critères universellement utilisables pour distinguer les « bons modèles » des « mauvais modèles », discutés en tant que vérification et validation de la modélisation dans la littérature de la simulation au sens large (20,21), reste un travail en cours (11,12,22).

### Types de modèles

Les principaux types de modèles pertinents pour la préparation à une pandémie sont 1) les modèles de transmission dynamique de la propagation d'un agent pathogène infectieux au sein d'une population, à la fois pour la prédiction, l'évaluation des alternatives de stratégies de réponses et l'incidence des changements évolutifs de l'agent pathogène; 2) les modèles d'importation qui explorent le risque estimé d'importation de maladies au Canada et à l'intérieur du pays, sur la base du réseau mondial de voyageurs aériens et terrestres et de la connaissance de la transmission dans les pays sources (23); et 3) les modèles de propagation géographique qui sont capables d'identifier

les voies spatiales de propagation des agents pathogènes à l'intérieur du Canada (24).

Les modèles de transmission dynamique divisent généralement les populations humaines (ou animales) en « compartiments », tels que les modèles de type Susceptible-Exposé-Infectieux-Rétablis (SEIR). Les flux (ou transitions) entre ces compartiments reflètent les processus fondamentaux de la biologie de la transmission, de l'infection et de la guérison. Ils sont décrits par des taux d'événements, qui peuvent être utilisés pour définir des flux déterministes et continus entre les compartiments ou des transitions stochastiques.

Les modèles SEIR les plus simples supposent que la population se mélange de manière homogène. Par conséquent, ces modèles surestiment généralement la propagation des infections, y compris la taille maximale des épidémies. Les matrices de contact basées sur l'âge peuvent améliorer ces modèles en utilisant les résultats d'enquêtes de population (25) ou des données démographiques (26) pour estimer la fréquence des contacts quotidiens entre les individus. En outre, les modèles SEIR peuvent être construits avec une plus grande complexité pour modéliser différentes sections de la population (27,28) ou pour modéliser des variantes et des changements évolutifs (29,30).

Les modèles à base d'agents (MBA, également appelés modèles à base d'individus) peuvent intégrer encore plus d'hétérogénéité. Les MBA plus simples sont conceptuellement similaires aux modèles SEIR, mais modélisent explicitement les individus d'une population (i.e., les « agents ») qui existent dans des états de susceptibilité, d'exposition, d'infection ou de guérison. Les modèles à base d'agents permettent l'intégration de matrices de contact, la construction d'environnements quasi réalistes (e.g., le domicile, le lieu de travail, les écoles, les lieux de loisirs, les transports publics) à l'intérieur desquels et entre lesquels les agents se déplacent en fonction de leurs caractéristiques démographiques, et l'utilisation potentielle de données socio-économiques plus étendues. Cette structure permet d'explorer de manière plus réaliste des INP ciblées, telles que les fermetures limitées (31) et les combinaisons d'INP avec la vaccination (32). Les modèles compartimentaux et les modèles à base d'agents peuvent être utilisés pour étudier la propagation géographique d'une maladie infectieuse, auquel cas la transmission peut être modélisée de manière relativement simple dans chaque maille d'un paysage avec une propagation plausible de l'infection de cellule à cellule qui dépend de contraintes géographiques ou d'autres contraintes physiques (24,33), ou de manière plus élaborée sur la base d'une synthèse de données plus détaillée, y compris une estimation sur de petites zones.

Au début d'une pandémie apparue dans un autre pays, des modèles d'importation peuvent être utilisés pour estimer la probabilité d'importation et le nombre de cas susceptibles d'avoir été récemment introduits au Canada par des points



d'entrée (23). Les modèles d'importation prennent généralement en compte les volumes de voyage en provenance de différents pays et/ou provinces, ainsi que la prévalence de l'infection et l'immunité dans ces pays et/ou provinces. Les modèles d'importation peuvent également servir de base à des mesures relatives aux déplacements à l'intérieur d'un pays. Une fois que la transmission à l'intérieur du pays a commencé, les modèles d'importation peuvent fournir des données sur les cas importés aux modèles de transmission communautaire (34,35). Comme on l'a vu lors de la pandémie de COVID-19, pour les provinces et territoires plus petits, l'accent peut être mis sur l'importation plutôt que sur la transmission communautaire. Il peut y avoir relativement peu d'itinéraires de voyage dans les petites régions, qui peuvent être surveillés et gérés pour prévenir les éclosions communautaires, au début et pendant une pandémie.

Le couplage de l'analyse de la propagation géographique avec des analyses génomiques est de plus en plus utilisé pour modéliser la transmission et détecter les sources de nouveaux cas pour une variété d'agents pathogènes, notamment la COVID-19 (36–38). Une utilisation pratique en temps réel de ces méthodes est Nextstrain (39), une plateforme et un tableau de bord à code source ouvert qui permet aux décideurs, aux scientifiques et au grand public de suivre, en temps réel, l'évolution et la propagation du virus à l'échelle mondiale. Les méthodes phylogéographiques et phylodynamiques sous-jacentes sont des modèles mathématiques et statistiques qui s'appuient sur des modèles de génétique des populations, des modèles bayésiens et des modèles liés de type SEIR.

Il existe toute une série d'outils de modélisation et d'estimation permettant de fournir des informations pendant les éclosions. Il s'agit notamment de l'estimation du nombre instantané de reproduction,  $R_t$  (40), des prévisions basées sur les signaux des eaux usées (41,42), des modèles de processus de ramification pour explorer les méthodes de contrôle à un stade précoce des éclosions (43–45) et de l'analyse des arbres phylogénétiques des données de séquençage du génome entier pour obtenir des estimations du nombre de reproduction de base,  $R_0$ , de l'agent pathogène et/ou des variants émergents à comparer avec les estimations des données de surveillance (46).

### Réalisme biologique

Au cours de la pandémie de COVID-19, l'importance des modèles pour la prise de décision en matière de santé publique a été renforcée, notamment parce qu'il a été reconnu que leurs résultats étaient biologiquement réalistes (47). Pour ce faire, la structure des modèles (i.e., les compartiments/états et les flux/transitions entre les compartiments et les états) doit être réaliste en termes 1) de biologie de l'infection, probabilité liée à l'âge et au sexe des résultats cliniques et de la guérison (infections asymptomatiques, légères, nécessitant une hospitalisation ou des soins intensifs [i.e., en unité de soins intensifs]), en tenant compte de l'hétérogénéité des différents groupes de population lorsque ceux-ci jouent un rôle important dans la

transmission, et des données disponibles; 2) de schémas de contacts entre les personnes infectées et non infectées, les vecteurs ou les hôtes réservoirs animaux, en fonction de l'âge et du genre (48), et la manière dont ils sont susceptibles d'évoluer; 3) d'interventions de santé publique (INP et vaccinations); et 4) si possible, d'impacts directs réalistes sur les ressources de santé et impacts indirects, tels que l'annulation d'opérations chirurgicales et l'évitement de visites aux urgences (**figure 1**). Les valeurs des paramètres (e.g., la durée des périodes de latence et d'infection, le nombre de reproduction de base,  $R_0$ , les schémas de contact au sein de la population) doivent être réalistes et obtenues à partir d'études prospectives ou déduites de la synthèse des données de type jumeaux numériques et de la littérature scientifique à l'aide de méthodes établies de synthèse des connaissances (49). Elles peuvent également être obtenues en ajustant des modèles aux données de surveillance ou aux données hospitalières, en particulier pour les paramètres difficiles à mesurer dans les études, tels que la probabilité de transmission lorsque les personnes infectées entrent en contact avec des personnes susceptibles. La capacité d'ajuster des modèles aux données de surveillance (e.g., les cas humains, les hospitalisations et les données sur les eaux usées) dépend de la disponibilité de données fiables, ce qui a été une question problématique et largement non résolue pendant et après la pandémie de COVID-19 au Canada (50). Pour atteindre un réalisme biologique (et idéalement un réalisme socio-économique) utile aux objectifs de santé publique, la modélisation doit être une entreprise multidisciplinaire, synthétisant les connaissances et les données d'un éventail de scientifiques et de cliniciens impliqués dans la santé publique. Grâce à ces principes, les données probantes fournies par les modèles seront plus fiables.

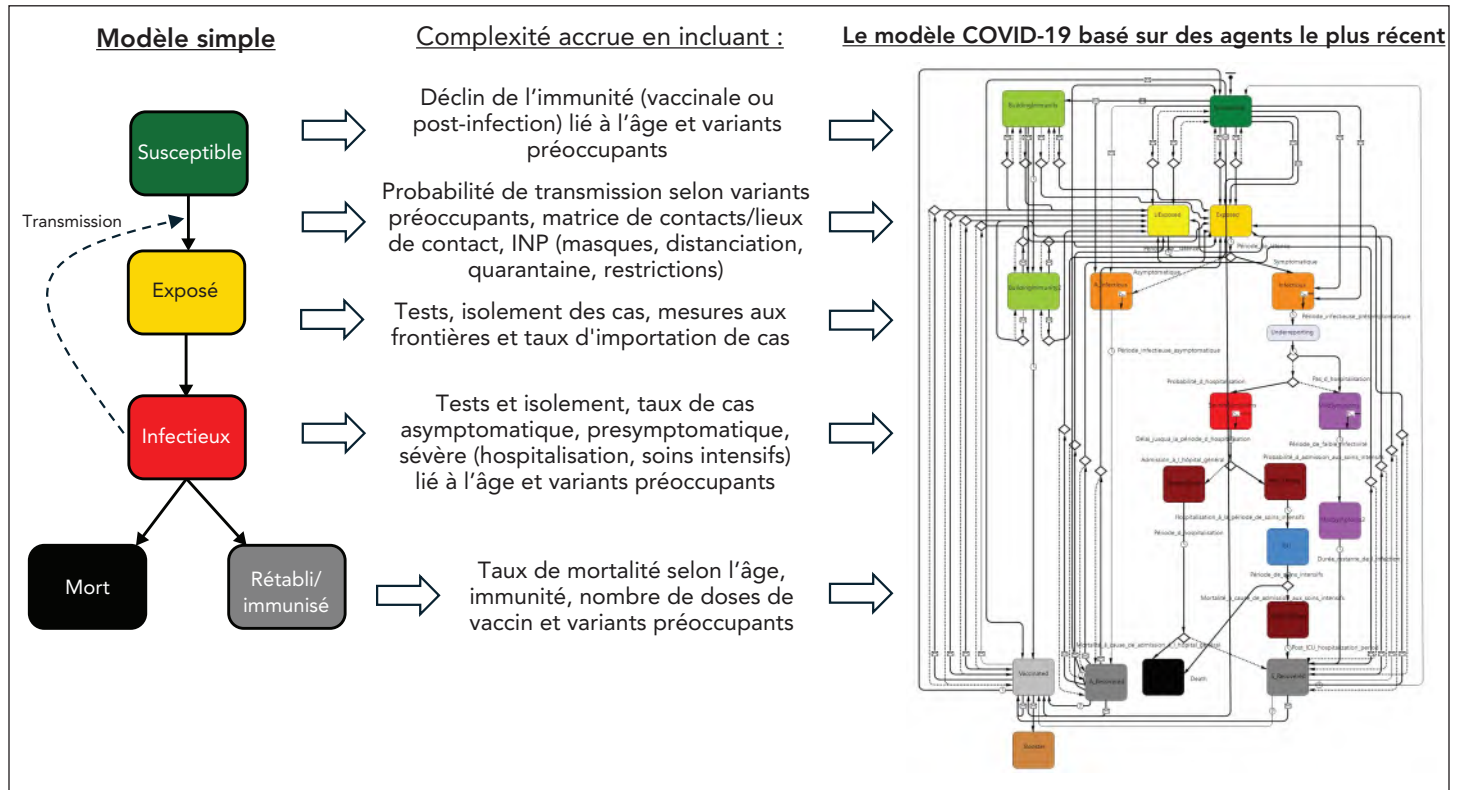
### Incertitude

En général, les approches de modélisation doivent prendre en compte des plages et des distributions plausibles des valeurs des paramètres (e.g., la durée de l'infectivité) ou des probabilités d'occurrence des événements (e.g., les estimations de la probabilité de transmission) afin de permettre l'exploration et la quantification de l'incertitude. Il y a au moins trois types d'incertitude à prendre en compte :

1. Incertitude des données due à l'erreur de mesure
2. Incertitude due à des paramètres intrinsèquement variables
3. Incertitude quant à la question de savoir si la structure du modèle représente pleinement le système réel

La comparaison des résultats initiaux du modèle avec les données observées peut suggérer que les résultats du modèle présentent une incertitude très élevée, et que le modèle n'est pas suffisamment robuste pour soutenir les décisions sans des modifications significatives de la structure du modèle, des paramètres ou de l'étalonnage du modèle, afin de terminer

**Figure 1 : Ajout de complexité à un modèle simple Susceptible-Exposé-Infectieux-Rétabli (SEIR) pour modéliser de manière réaliste les interventions de santé publique<sup>a</sup>**



Abréviations : INP, interventions non pharmaceutiques; USI, unité de soins intensifs; VP, variant préoccupant

<sup>a</sup> Le diagramme de gauche montre la structure d'un modèle simple Susceptible-Exposé-Infectieux-Rétabli (SEIR), à côté duquel figurent des exemples de facteurs qui ont dû être introduits pour modéliser de manière réaliste la transmission de la COVID-19 avec des VP émergents, et l'utilisation d'INP et de vaccinations, aboutissant à une structure de modèle complexe (diagramme de droite). Dans ce cas-ci, le modèle complexe est le modèle à base d'agents de l'Agence de la santé publique du Canada, tel que décrit, sous une forme antérieure, dans Ng et al., 2020 (30)

l'étape du développement. La validation peut indiquer que les résultats du modèle sont suffisamment robustes pour être utiles à la prise de décision de deux manières. Si l'incertitude est très faible, les modèles peuvent avoir une précision suffisante pour dire que « si l'effort de santé publique est modifié de X %, l'incidence changera de Y % ». Cependant, les modèles peuvent aboutir à des résultats présentant un degré élevé d'incertitude, tout en étant suffisamment précis pour être utiles dans la réponse à des questions moins pointues, telles que « cela sera-t-il grand ou petit? » ou « vaut-il mieux faire X, Y ou ne rien faire? »

### Types de projets de modélisation

Il existe deux types principaux de projets de modélisation prédictive : 1) la prévision et 2) l'exploration de scénarios. La prévision est l'utilisation de modèles mathématiques pour prédire la trajectoire d'une épidémie ou d'une éclosion dans un avenir proche ou lointain (e.g., la diapositive 7 dans (51)). La modélisation basée sur des scénarios consiste à utiliser des modèles pour répondre à des questions du type « que se passerait-il si? ». Les questions les plus courantes sont celles de l'impact épidémiologique potentiel (e.g., sur l'incidence, les hospitalisations, les décès) de diverses interventions (e.g., le traitement ou la vaccination, les INP) (31,52). La modélisation basée sur des scénarios évalue souvent les résultats sur plusieurs générations d'infections. Parfois, les prévisions peuvent

également comporter des scénarios simplifiés. Par exemple, les prévisions en matière de COVID-19 de l'Agence comprenaient une prévision de la trajectoire actuelle de la maladie et des scénarios de ce qui pourrait se produire à court terme si les INP étaient renforcées ou assouplies.

### Communiquer les résultats de la modélisation aux décideurs et au public

Il est essentiel de communiquer efficacement les résultats de la modélisation aux responsables de la santé publique et aux décideurs. Au-delà de la nécessité générale de disposer de bonnes méthodes de communication orale et visuelle utilisant un langage accessible, précis et sans jargon, il existe des exigences spécifiques à la modélisation. Premièrement, les objectifs de la modélisation doivent être clairs et placés dans le contexte des besoins des décideurs et, idéalement, les modélisateurs, les gestionnaires et les décideurs discutent et se mettent d'accord sur ce qui est nécessaire et possible dès le départ (12). Les hypothèses et les limites des modèles, les résultats de la validation, ainsi que les sources et les degrés d'incertitude doivent être communiqués afin de préciser dans quelle mesure les résultats des modèles sont exploitables par les décideurs (11,53). La communication des résultats des modèles à un stade précoce de leur développement et des modèles dont les performances en matière de validation sont médiocres,



ainsi que des résultats mal communiqués, seront probablement improductifs, voire contre-productifs, ce qui entraînera une perte de confiance dans la modélisation de la part des gestionnaires, des décideurs et des parties prenantes. La communication au public des résultats des modèles doit faire l'objet d'une attention particulière. Par exemple, la modélisation basée sur des scénarios réalisée au début de la pandémie de COVID-19 a été interprétée à tort par certains membres du public, de la presse et de la classe politique comme une prévision. Lorsque le scénario le plus pessimiste ne s'est pas produit (parce que des mesures de santé publique ont été mises en œuvre), on a eu l'impression que la modélisation était tout simplement erronée et que la COVID-19 était exagérée (47).

## **Modélisation d'agents pathogènes pandémiques « hypothétiques, mais plausibles » avant que les pandémies ne surviennent**

### **Objectif**

La modélisation pré-pandémique vise à fournir une base pour les décisions relatives à la planification de la pandémie, y compris les ressources de soins de santé qui doivent être conservées dans les réserves nationales. Une modélisation basée sur des scénarios est nécessaire pour explorer l'ensemble des impacts potentiels sur les systèmes de santé canadiens d'agents pathogènes pandémiques « hypothétiques, mais plausibles » au Canada. Les résultats d'intérêt sont le nombre de cas, d'hospitalisations, de traitements en soins intensifs et de décès, ainsi que le taux auquel ils surviennent. Avec ces valeurs, on peut estimer les besoins en matière de soins de santé (capacité hospitalière, capacité des unités de soins intensifs, ventilateurs, équipements de protection individuelle, antiviraux) (54) et évaluer les réserves pour les soins de santé (tels que la Réserve nationale stratégique d'urgence (55)) ainsi que les mesures INP nécessaires, en tenant compte de leurs incidences négatives sur la santé.

### **Modèles**

Les modèles compartimentaux et les MBA peuvent être utilisés à cette fin. Les modèles basés sur des agents peuvent être particulièrement utiles pour étudier les impacts dans les communautés plus petites et/ou plus hétérogènes.

### **Agents pathogènes/types de maladies probables**

Une hiérarchisation des agents pathogènes émergents probables de la pandémie reste à faire, mais les agents pathogènes zoonotiques qui deviennent transmissibles de personne à personne par contact ou par voie respiratoire (e.g., les gripes, les coronavirus, les fièvres hémorragiques) (56,57) sont considérés comme des candidats probables. Au moment de la rédaction du présent document, l'OMS a entrepris un processus qui vise plus spécifiquement à établir une liste d'agents pathogènes prioritaires à potentiel pandémique (58).

### **Besoins en données**

Les valeurs les « plus probables » des paramètres épidémiologiques peuvent être tirées de la littérature à l'aide de méthodes établies de synthèse des connaissances (49).

## **Développement de méthodes de modélisation, d'outils et de personnel « prêts à l'emploi » face à une pandémie**

### **Objectifs**

Le développement de la modélisation face à une épidémie devrait garantir que les méthodes de modélisation et le personnel hautement qualifié (PHQ) nécessaire sont présents et prêts à répondre à une épidémie émergente au Canada.

### **Modèles**

Des modèles compartimentaux et des MBA génériques, adaptables et de préférence validés doivent être développés à l'avance afin de pouvoir être adaptés à une pandémie émergente au Canada dans le but de faire des prévisions et de réaliser des modélisations basées sur des scénarios pour guider les interventions de santé publique. Les modèles fondés sur la modélisation des maladies respiratoires seraient probablement facilement adaptables à d'autres formes de transmission de personne à personne directe, mais il serait également utile de disposer de modèles plus explicitement conçus pour une variété de voies de transmission (e.g., la transmission sexuelle (59)). Les modèles d'importation doivent être prêts à estimer les taux et les voies d'importation des personnes infectieuses au Canada. Idéalement, les modèles de propagation géographique au Canada, permettant d'explorer les interventions qui limitent la propagation spatiale, seraient également prêts à être adaptés à un agent pathogène émergent. Il est également nécessaire de disposer de méthodes de modélisation et d'estimation qui améliorent l'analyse des données de surveillance, notamment l'estimation du nombre instantané de reproduction,  $R_t$ , la prévision à partir de la surveillance clinique et des données sur les eaux usées, et l'évaluation des données génomiques pour fournir des estimations des paramètres épidémiologiques clés, notamment  $R_0$  et l'avantage de sélection des variants émergents.

### **Besoins en données**

Face à une pandémie émergente qui débute à l'extérieur du Canada, comme cela a été le cas lors de la pandémie de COVID-19, les valeurs de paramètres clés pour la modélisation apparaissent dans la littérature scientifique en constante évolution et des compétences en matière de synthèse des connaissances sont nécessaires pour être prêt à les trouver (49). Idéalement, les estimations des valeurs des paramètres clés pour une série d'agents pathogènes tirées de la littérature actuelle permettraient d'alimenter les modèles avec les « meilleures estimations » au début d'une pandémie avant de quantifier les paramètres spécifiques à la pandémie émergente. Le Canada doit se préparer en matière de collecte, de partage et de couplage des données sur les cas avec les données





d'hospitalisation et les données génomiques en tirant les leçons des difficultés rencontrées lors de la pandémie de COVID-19, ainsi que des succès dans l'obtention et le couplage des données sur les cas, les hospitalisations, les vaccinations et les données génomiques dans des pays tels que le Royaume-Uni (50). En particulier, le Canada gagnerait à mettre en place un cadre d'accès aux données couplées pour les experts qualifiés, sous des conditions d'accès appropriées, bien avant que le besoin s'en fasse sentir.

## Le besoin de personnel hautement qualifié (PHQ)

L'une des principales leçons apprises de la pandémie de COVID-19 est que les organismes de santé publique ont besoin de PHQ à l'interne pour pouvoir créer des modèles, réunir les compétences multidisciplinaires nécessaires et réaliser des modélisations utiles à des fins de santé publique. Les équipes de synthèse des connaissances sont essentielles pour intégrer dans les modèles des évidences qui évoluent rapidement; des géographes et des mathématiciens sont nécessaires pour la modélisation des importations, des réseaux et de la propagation; les épidémiologistes et les experts en médecine, microbiologie et immunologie sont requis pour garantir la réalité biologique; les experts en communication sont nécessaires pour expliquer au public les résultats de la modélisation technique; des méthodes sont nécessaires pour réunir ces compétences (10). L'établissement d'un lien explicite entre ces PHQ et les modélisateurs du milieu universitaire permet à la modélisation au sein des organismes de santé publique de bénéficier des innovations en cours, de l'examen par les pairs, du renforcement des capacités de modélisation, du développement d'approches ensemble de modélisation et procure la transparence qui renforce la confiance du public dans la modélisation réalisée (60). Sans expertise interne en matière de modélisation, la santé publique n'est pas préparée à répondre de manière adéquate aux épidémies et aux pandémies et doit se tourner vers des modélisateurs externes pour entreprendre le travail. La disponibilité et la capacité des modélisateurs externes ne seraient pas garanties et, en l'absence d'experts internes, la santé publique ne serait pas en mesure d'examiner ou d'adapter les modèles qui en résultent, ni de veiller à ce que les résultats soient communiqués avec précision aux décideurs, en raison de la perte de mémoire organisationnelle de la modélisation.

## Le besoin d'une communauté nationale de praticiens de la modélisation

De nombreux pays ont reconnu l'importance de la contribution des modélisateurs universitaires à la prise de décision en matière de santé publique pendant la pandémie de COVID-19 (47,61). À la suite de la pandémie de SRAS-CoV-1 en 2003, une communauté de pratique de modélisateurs de maladies infectieuses s'est formée au Canada et s'est finalement fait connaître sous le nom de *Pandemic Influenza Outbreak Research*

*Modelling*, ou Pan-InfORM, en 2008 (62). Cette communauté vise à soutenir l'utilisation de la modélisation pour éclairer les décisions en cas de pandémie. Bien qu'elle ne soit pas spécifiquement axée sur la préparation à la pandémie, cette communauté de pratique a soutenu les décisions prises lors de la pandémie de grippe pH1N1 au Canada (4,63) et avait des liens avec des organisations de santé publique (62). Bien que ce groupe ait poursuivi « en temps de paix » ses activités de modélisation de la transmission des maladies infectieuses en collaboration avec les organismes de santé publique jusqu'en 2018, entre cette date et le début de l'épidémie de COVID-19 au Canada en 2020, les liens avec la plupart des organismes de santé publique ont été perdus et de nouvelles communautés de pratique, telles que la Table scientifique de l'Ontario et le Groupe d'experts externes en modélisation de l'Agence (64), ont dû être créées pour faire face à la pandémie. La perte de Pan-InfORM en tant que ressource reconnue pour la santé publique face à la COVID-19 souligne la nécessité pour les organisations de santé publique de disposer de PHQ à l'interne, capables de maintenir des communautés de pratique de modélisation en collaboration en dehors des périodes où nous répondons aux urgences liées aux maladies infectieuses.

## La modélisation au service de la résilience face aux pandémies

Les études de modélisation peuvent contribuer à la résilience des organismes de santé publique face aux pandémies. Cette modélisation a une application générale pour la gestion des épidémies et la conception d'interventions utilisant des INP. Le **tableau 1** présente une synthèse des moyens par lesquels la modélisation peut contribuer au développement de la résilience.

## Discussion

### Principaux défis

La modélisation nécessite une infrastructure informatique, des logiciels et les mathématiques, mais aussi des équipes multidisciplinaires d'experts dans tous les aspects de la transmission des maladies et de la pratique de la santé publique pour que la modélisation soit ancrée dans la réalité biologique nécessaire à la prise de décision dans le domaine de la santé publique. De telles équipes ont été constituées au Canada lors de la pandémie de COVID-19, mais elles doivent être maintenues sous une forme ou une autre pour soutenir la préparation aux futures pandémies. Un problème persistant au Canada est la limitation de la collecte de données granulaires sur les cas de maladie, les cas hospitalisés, la caractérisation génomique des agents responsables et les métadonnées qui sont cruciales pour les analyses (75,76). Parallèlement, il est actuellement impossible de coupler les données de surveillance, les données hospitalières et les données génomiques entre les provinces et les territoires (50). Ces problèmes de données font



**Tableau 1 : Exemples d'études de modélisation susceptibles de soutenir l'élaboration de politiques visant à accroître la résilience face aux pandémies**

Domaine d'intervention	Exemples d'objectifs de modélisation	Références
Conception des bâtiments	Améliorer la ventilation pour réduire la transmission des agents pathogènes respiratoires, en particulier dans les lieux où un grand nombre de personnes se rassemblent.	(65,66)
Estimations à l'appui des décisions relatives aux capacités de santé publique	Estimation de l'effort de surveillance nécessaire pour détecter les cas de pathogènes émergents.	(67,68)
	Estimation de l'effort de test-et-traçage nécessaire pour contrôler la transmission, en l'absence de mesures restrictives, en fonction des différentes caractéristiques des agents pathogènes et des maladies qu'ils provoquent.	(31,69)
Outils pour les décisions stratégiques	Critères permettant de déterminer si l'élimination d'un agent pathogène dans une juridiction donnée serait un succès ou si les mesures de santé publique devraient simplement viser à « aplanir la courbe » pour limiter les effets sur les soins de santé.	(70)
	Estimation de la probabilité de contrôle par test-et-traçage comparé au contrôle par des mesures restrictives, en fonction des caractéristiques des agents pathogènes et des maladies qu'ils provoquent ( $R_0$ et proportions de cas asymptomatiques, présymptomatiques ou présentant des manifestations graves).	(71)
	Critères permettant de cibler les INP sur des groupes démographiques ou géographiques spécifiques de la population.	(32,72)
Pratiques exemplaires pour l'utilisation des mesures de santé publique	Meilleures pratiques pour l'utilisation de mesures restrictives si celles-ci sont nécessaires pour contrôler la transmission.	(52,73)
	Recommandations pour l'utilisation d'INP qui réduisent la probabilité ou l'impact de la transmission, telles que la distanciation, le port de masque et la cohorte lors de rassemblements.	(73,74,78)

Abréviation : INP, interventions non pharmaceutiques

l'objet d'efforts considérables pour remédier aux problèmes de collecte, de couplage et de partage dans le cadre de la Stratégie pancanadienne de données sur la santé (77) et, pour les données des systèmes de santé, dans la Feuille de route sur l'interopérabilité d'Inforoute Santé du Canada (78), mais ils demeurent les défis les plus importants non résolus pour une modélisation efficace des maladies infectieuses au Canada.

## Conclusion

La modélisation mathématique des maladies infectieuses est désormais reconnue comme une aide essentielle à la prise de décision en matière de préparation et de réponse de la santé publique aux éclosions, aux épidémies et aux pandémies. Une utilisation judicieuse de la modélisation peut soutenir la préparation à la pandémie en matière de stocks pour les services de santé et de planification nécessaires pour se préparer à une pandémie, tandis que des modèles prêts à l'emploi, des méthodes et du PHQ soutiendront la prise de décision tôt au début d'une pandémie. Les ressources de modélisation, en particulier le PHQ, doivent être maintenues dans les organisations de santé publique et dans les universités, ainsi que dans les réseaux de collaboration transdisciplinaires avec les scientifiques d'autres disciplines qui s'intéressent à la santé publique. L'un des principaux obstacles à une modélisation efficace des décisions de santé publique au Canada reste la question de la collecte et du partage des données de santé.

## Déclaration des auteurs

NHO est à l'origine de l'article et a fourni un premier projet de cadre auquel tous les autres auteurs ont contribué. Il s'agit d'un projet du Réseau externe en modélisation des maladies

infectieuses de l'Agence de la santé publique du Canada (REM-MI ASPC), une communauté de pratique nationale sur la modélisation mathématique des maladies infectieuses pour la santé publique, dont tous les auteurs sont membres. Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts.

## Références

1. Wu JT, Cowling BJ. The use of mathematical models to inform influenza pandemic preparedness and response. *Exp Biol Med* (Maywood) 2011;236(8):955–61. [DOI PubMed](#)
2. Viboud C, Sun K, Gaffey R, Ajelli M, Fumanelli L, Merler S, Zhang Q, Chowell G, Simonsen L, Vespignani A; RAPIDD Ebola Forecasting Challenge group. The RAPIDD ebola forecasting challenge: synthesis and lessons learnt. *Epidemics* 2018;22:13–21. [DOI PubMed](#)
3. World Health Organization. Non-pharmaceutical public health measures for mitigating the risk and impact of epidemic and pandemic influenza. Geneva, CH: WHO; 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/non-pharmaceutical-public-health-measures-for-mitigating-the-risk-and-impact-of-epidemic-and-pandemic-influenza>
4. Fisman D. Pandemic Influenza Outbreak Research Modelling Team (Pan-InfORM). Modelling an influenza pandemic: A guide for the perplexed. *CMAJ* 2009;181(3-4):171–3. [DOI PubMed](#)



5. Tuite AR, Fisman DN, Kwong JC, Greer AL. Optimal pandemic influenza vaccine allocation strategies for the Canadian population. *PLoS One* 2010;5(5):e10520. [DOI PubMed](#)
6. Moghadas SM, Pizzi NJ, Wu J, Tamblyn SE, Fisman DN. Canada in the face of the 2009 H1N1 pandemic. *Influenza Other Respir Viruses* 2011;5(2):83–8. [DOI PubMed](#)
7. Greer AL, Schanzer D. Using a Dynamic Model to Consider Optimal Antiviral Stockpile Size in the Face of Pandemic Influenza Uncertainty. *PLoS One* 2013;8(6):e67253. [DOI PubMed](#)
8. World Health Organization. Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts. Geneva, CH: WHO; 2024. <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>
9. Ogden NH, Bouchard C, Brankston G, Brown E, Corrin T, Dibernardo A. La santé des Canadiens et des Canadiennes dans un climat en changement : faire progresser nos connaissances pour agir. Ottawa, ON : Santé Canada; 2022. [Consulté le 10 sept. 2024]. <https://changingclimate.ca/health-in-a-changing-climate/fr/>
10. Guillouze S, MacLeod MR, Waller D, Bourdon S. How Flexible OR&A Teams Provided Decision Advantage through Pandemic Uncertainty. Proceedings of the 15<sup>th</sup> NATO Operational Research & Analysis Conference. 2021. [https://cradpdf.drdo-rddc.gc.ca/PDFS/unc472/p815024\\_A1b.pdf#:~:text=How%20Flexible%20OR&A%20Teams%20Provided](https://cradpdf.drdo-rddc.gc.ca/PDFS/unc472/p815024_A1b.pdf#:~:text=How%20Flexible%20OR&A%20Teams%20Provided)
11. Becker AD, Grantz KH, Hegde ST, Bérubé S, Cummings DA, Wesolowski A. Development and dissemination of infectious disease dynamic transmission models during the COVID-19 pandemic: what can we learn from other pathogens and how can we move forward? *Lancet Digit Health* 2021;3(1):e41–50. [DOI PubMed](#)
12. Thompson J, McClure R, Scott N, Hellard M, Abeyesuriya R, Vidanaarachchi R, Thwaites J, Lazarus JV, Lavis J, Michie S, Bullen C, Prokopenko M, Chang SL, Cliff OM, Zachreson C, Blakely A, Wilson T, Ouakrim DA, Sundararajan V. A framework for considering the utility of models when facing tough decisions in public health: a guideline for policy-makers. *Health Res Policy Syst* 2022;20(1):107. [DOI PubMed](#)
13. Brooks RJ, Tobias AM. Choosing the best model: level of detail complexity and model performance. *Math Comput Model* 1996;24(4):1–14. [DOI](#)
14. Basu S, Andrews J. Complexity in mathematical models of public health policies: a guide for consumers of models. *PLoS Med* 2013;10(10):e1001540. [DOI PubMed](#)
15. Li M, Dushoff J, Bolker BM. Fitting mechanistic epidemic models to data: A comparison of simple Markov chain Monte Carlo approaches. *Stat Methods Med Res* 2018;27(7):1956–67. [DOI PubMed](#)
16. Vernon I, Owen J, Aylett-Bullock J, Cuesta-Lazaro C, Frawley J, Quera-Bofarull A, Sedgewick A, Shi D, Truong H, Turner M, Walker J, Caulfield T, Fong K, Krauss F. Bayesian emulation and history matching of JUNE. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci* 2022;380(2233):20220039. [DOI PubMed](#)
17. Gallo L, Frasca M, Latora V, Russo G. Lack of practical identifiability may hamper reliable predictions in COVID-19 epidemic models. *Sci Adv* 2022;8(3):eabg5234. [DOI PubMed](#)
18. Bhattacharya P, Chen J, Hoops S, Machi D, Lewis B, Venkatramanan S, Wilson ML, Klahn B, Adiga A, Hurt B, Outten J, Adiga A, Warren A, Baek YY, Porebski P, Marathe A, Xie D, Swarup S, Vullikanti A, Mortveit H, Eubank S, Barrett CL, Marathe M. Data-driven scalable pipeline using national agent-based models for real-time pandemic response and decision support. *Int J High Perform Comput Appl* 2023;37(1):4–27. [DOI PubMed](#)
19. Agence de la santé publique du Canada. La COVID-19 au Canada: Des données et une modélisation qui éclairent les mesures de la santé publique. Ottawa, ON : ASPC; 2020. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/maladie-coronavirus-covid-19/recherches-donnees-epidemiologiques-economiques/modelisation-mathematique.html>
20. Kleijnen JP. Verification and validation of simulation models. *Eur J Oper Res* 1995;82(1):145–62. [DOI](#)
21. Balci O. Verification, Validation, and Testing. In *Handbook of Simulation*. Wiley Online Library 1998. [DOI](#)
22. Pollett S, Johansson MA, Reich NG, Brett-Major D, Del Valle SY, Venkatramanan S, Lowe R, Porco T, Berry IM, Deshpande A, Kraemer MU, Blazes DL, Pan-Ngum W, Vespigiani A, Mate SE, Silal SP, Kandula S, Sippy R, Quandelacy TM, Morgan JJ, Ball J, Morton LC, Althouse BM, Pavlin J, van Panhuis W, Riley S, Biggerstaff M, Viboud C, Brady O, Rivers C. Recommended reporting items for epidemic forecasting and prediction research: the EPIFORGE 2020 guidelines. *PLoS Med* 2021;18(10):e1003793. [DOI PubMed](#)



23. Milwid RM, Gabriele-Rivet V, Ogden NH, Turgeon P, Fazil A, London D, de Montigny S, Rees EE. A methodology for estimating SARS-CoV-2 importation risk by air travel into Canada between July and November 2021. *BMC Public Health* 2024;24(1):1088. [DOI PubMed](#)
24. Tardy O, Vincenot CE, Bouchard C, Ogden NH, Leighton PA. Context-dependent host dispersal and habitat fragmentation determine heterogeneity in infected tick burdens: an agent-based modelling study. *R Soc Open Sci* 2022;9(3):220245. [DOI PubMed](#)
25. Prem K, Cook AR, Jit M. Projecting social contact matrices in 152 countries using contact surveys and demographic data. *PLOS Comput Biol* 2017;13(9):e1005697. [DOI PubMed](#)
26. Mistry D, Litvinova M, Pastore Y Piontti A, Chinazzi M, Fumanelli L, Gomes MF, Haque SA, Liu QH, Mu K, Xiong X, Halloran ME, Longini IM Jr, Merler S, Ajelli M, Vespignani A. Inferring high-resolution human mixing patterns for disease modeling. *Nat Commun* 2021;12(1):323. [DOI PubMed](#)
27. van den Hoogen J, Okazawa S. A Stochastic Model of COVID-19 Infections During a Large-Scale Canadian Army Exercise. The 15<sup>th</sup> NATO Operations Research & Analysis (OR&A) Conference Proceedings: Emerging and Disruptive Technology NATO STO Review. Ottawa, ON: National Defence; 2022. [https://cradpdf.drddc-rddc.gc.ca/PDFS/unc399/p814956\\_A1b.pdf](https://cradpdf.drddc-rddc.gc.ca/PDFS/unc399/p814956_A1b.pdf)
28. Okazawa S, van den Hoogen J, Guillouez S. PyCoMod (Python Compartment Modelling) Programming Reference. Defence Research and Development Canada DRDC-RDDC-2023-D111. Ottawa, ON: Government of Canada; 2023. <https://pubs.drddc-rddc.gc.ca/BASIS/pcandid/www/engpub/DDW?W%3DSYSNUM=817298&r=0>
29. Day T, Kennedy DA, Read AF, Gandon S. Pathogen evolution during vaccination campaigns. *PLoS Biol* 2022;20(9):e3001804. [DOI PubMed](#)
30. Otto SP, Day T, Arino J, Colijn C, Dushoff J, Li M, Mechai S, Van Domselaar G, Wu J, Earn DJ, Ogden NH. The origins and potential future of SARS-CoV-2 variants of concern in the evolving COVID-19 pandemic. *Curr Biol* 2021;31(14):R918–29. [DOI PubMed](#)
31. Ng V, Fazil A, Waddell LA, Bancej C, Turgeon P, Otten A, Atchessi N, Ogden NH. Projected effects of nonpharmaceutical public health interventions to prevent resurgence of SARS-CoV-2 transmission in Canada. *CMAJ* 2020;192(37):E1053–64. [DOI PubMed](#)
32. Gabriele-Rivet V, Spence KL, Ogden NH, Fazil A, Turgeon P, Otten A, Waddell LA, Ng V. Modelling the impact of age-stratified public health measures on SARS-CoV-2 transmission in Canada. *R Soc Open Sci* 2021;8(11):210834. [DOI PubMed](#)
33. Tardy O, Bouchard C, Chamberland E, Fortin A, Lamirande P, Ogden NH, Leighton PA. Mechanistic movement models reveal ecological drivers of tick-borne pathogen spread. *J R Soc Interface* 2021;18(181):20210134. [DOI PubMed](#)
34. Mohammadi Z, Cojocar M, Arino J, Hurford A. Importation models for travel-related SARS-CoV-2 cases reported in Newfoundland and Labrador during the COVID-19 pandemic. *medRxiv* 2023; 23291136. [DOI](#)
35. Hurford A, Martignoni MM, Loredó-Ostí JC, Anokye F, Arino J, Husain BS, Gaas B, Watmough J. Pandemic modelling for regions implementing an elimination strategy. *J Theor Biol* 2023;561:111378. [DOI PubMed](#)
36. du Plessis L, McCrone JT, Zarebski AE, Hill V, Ruis C, Gutierrez B, Raghwaní J, Ashworth J, Colquhoun R, Connor TR, Faria NR, Jackson B, Loman NJ, O'Toole Á, Nicholls SM, Parag KV, Scher E, Vasylyeva TI, Volz EM, Watts A, Bogoch II, Khan K, Aanensen DM, Kraemer MU, Rambaut A, Pybus OG; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium. Establishment and lineage dynamics of the SARS-CoV-2 epidemic in the UK. *Science* 2021; 371(6530):708–12. [DOI PubMed](#)
37. Murall CL, Fournier E, Galvez JH, N'Guessan A, Reiling SJ, Quirion PO, Naderi S, Roy AM, Chen SH, Stretenowich P, Bourgey M, Bujold D, Gregoire R, Lepage P, St-Cyr J, Willet P, Dion R, Charest H, Lathrop M, Roger M, Bourque G, Ragoussis J, Shapiro BJ, Moreira S. A small number of early introductions seeded widespread transmission of SARS-CoV-2 in Québec, Canada. *Genome Med* 2021;13(1):169. [DOI PubMed](#)
38. McLaughlin A, Montoya V, Miller RL, Mordecai GJ, Worobey M, Poon AF, Joy JB; Canadian COVID-19 Genomics Network (CanCOGen) Consortium. Genomic epidemiology of the first two waves of SARS-CoV-2 in Canada. *eLife* 2022;11:e73896. [DOI PubMed](#)
39. Nextstrain: Real-time tracking of pathogen evolution. [Consulté le 27 août 2024]. <https://nextstrain.org>
40. Park SW, Sun K, Champredon D, Li M, Bolker BM, Earn DJ, Weitz JS, Grenfell BT, Dushoff J. Forward-looking serial intervals correctly link epidemic growth to reproduction numbers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118(2):e2011548118. [DOI PubMed](#)





41. Dai X, Champredon D, Fazil A, Mangat CS, Peterson SW, Mejia EM, Lu X, Chekouo T. Statistical framework to support the epidemiological interpretation of SARS-CoV-2 concentration in municipal wastewater. *Sci Rep* 2022;12(1):13490. [DOI PubMed](#)
42. Nourbakhsh S, Fazil A, Li M, Mangat CS, Peterson SW, Daigle J, Langner S, Shurgold J, D'Aoust P, Delatolla R, Mercier E, Pang X, Lee BE, Stuart R, Wijayasri S, Champredon D. A wastewater-based epidemic model for SARS-CoV-2 with application to three Canadian cities. *Epidemics* 2022;39:100560. [DOI PubMed](#)
43. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, Munday JD, Kucharski AJ, Edmunds WJ, Funk S, Eggo RM; Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob Health* 2020;8(4):e488–96. [DOI PubMed](#)
44. Levesque J, Maybury DW, Shaw RH. A model of COVID-19 propagation based on a gamma subordinated negative binomial branching process. *J Theor Biol* 2021;512:110536. [DOI PubMed](#)
45. Biron K, Drouin PL, Serre L. A branching process and simulation model to evaluate the spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) in various environments: Enabling simultaneous mitigation strategies including social distancing masks symptomatic self isolation testing contact tracing and vaccination. Defence Research and Development Canada. Ottawa, ON: DRDC; 2023. <https://pubs.drdc-rddc.gc.ca/BASIS/pcandid/www/engpub/DDW?W%3DSYSNUM=816419&r=0>
46. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, Hinsley WR, Laydon DJ, Dabrera G, O'Toole Á, Amato R, Ragonnet-Cronin M, Harrison I, Jackson B, Ariani CV, Boyd O, Loman NJ, McCrone JT, Gonçalves S, Jorgensen D, Myers R, Hill V, Jackson DK, Gaythorpe K, Groves N, Sillitoe J, Kwiatkowski DP, Flaxman S, Ratmann O, Bhatt S, Hopkins S, Gandy A, Rambaut A, Ferguson NM; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature* 2021;593(7858):266–9. [DOI PubMed](#)
47. Medley GF. A consensus of evidence: the role of SPI-M-O in the UK COVID-19 response. *Adv Biol Regul* 2022;86:100918. [DOI PubMed](#)
48. Yuan P, Tan Y, Yang L, Aruffo E, Ogden NH, Bélair J, Heffernan J, Arino J, Watmough J, Carabin H, Zhu H. Assessing transmission risks and control strategy for monkeypox as an emerging zoonosis in a metropolitan area. *J Med Virol* 2023;95(1):e28137. [DOI PubMed](#)
49. Corrin T, Ayache D, Baumeister A, Young K, Pussegoda K, Ahmad R, Waddell L. Veille bibliographique de la COVID-19 – cadre pour gérer la littérature et appuyer la prise de décisions fondées sur des données probantes sur un sujet de santé publique en évolution rapide. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2023;49(1):6–11. [DOI](#)
50. Colijn C, Earn DJ, Dushoff J, Ogden NH, Li M, Knox N, Van Domselaar G, Franklin K, Jolly G, Otto SP. La nécessité d'une surveillance génomique liée du SRAS-CoV-2. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2022;48(4):147–55. [DOI](#)
51. Agence de la santé publique du Canada. Le point sur la COVID-19 au Canada : Épidémiologie et modélisation. Ottawa, ON : ASPC; 2021. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/diseases-maladies/coronavirus-disease-covid-19/epidemiological-economic-research-data/update-covid-19-canada-epidemiology-modelling-20210903-fr.pdf>
52. Ng V, Fazil A, Waddell LA, Turgeon P, Otten A, Ogden NH. Modelling the impact of shutdowns on resurging SARS-CoV-2 transmission in Canada. *R Soc Open Sci* 2021;8(5):210233. [DOI PubMed](#)
53. McCabe R, Kont MD, Schmit N, Whittaker C, Løchen A, Walker PG, Ghani AC, Ferguson NM, White PJ, Donnelly CA, Watson OJ. Communicating uncertainty in epidemic models. *Epidemics* 2021;37:100520. [DOI PubMed](#)
54. Betti MI, Abouleish AH, Spofford V, Peddigrew C, Diener A, Heffernan JM. COVID-19 Vaccination and Healthcare Demand. *Bull Math Biol* 2023;85(5):32. [DOI PubMed](#)
55. Agence de la santé publique du Canada. Réserve nationale stratégique d'urgence (RNSU). Ottawa, ON : ASPC; 2024. [Consulté le 10 sept. 2024]. <https://canada.ca/fr/sante-publique/services/mesures-interventions-urgence/reserve-nationale-strategique-urgence.html>
56. Meurens F, Dunoyer C, Fourichon C, Gerdtz V, Haddad N, Kortekaas J, Lewandowska M, Monchatre-Leroy E, Summerfield A, Wichgers Schreur PJ, van der Poel WH, Zhu J. Animal board invited review: risks of zoonotic disease emergence at the interface of wildlife and livestock systems. *Animal* 2021;15(6):100241. [DOI PubMed](#)



57. Mollentze N, Streicker DG. Predicting zoonotic potential of viruses: where are we? *Curr Opin Virol* 2023;61:101346. [DOI PubMed](#)
58. World Health Organization. WHO R&D Blueprint for Epidemics Updating the WHO list of pathogens with epidemic and PHEIC potential. Geneva, CH: WHO; 2022. [Consulté le 10 sept. 2024]. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/rd-blueprint\\_prioritization-2022\\_concept-note\\_v.1.pdf?sfvrsn=260e4e8f\\_3](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/rd-blueprint_prioritization-2022_concept-note_v.1.pdf?sfvrsn=260e4e8f_3)
59. Milwid RM, Li M, Fazil A, Maheu-Giroux M, Doyle CM, Xia Y, Cox J, Grace D, Dvorakova M, Walker SC, Mishra S, Ogden NH. Exploring the dynamics of the 2022 mpox outbreak in Canada. *J Med Virol* 2023;95(12):e29256. [DOI PubMed](#)
60. Lewis MA, Brown P, Colijn C, Cowen L, Cotton C, Day T, Deardon R, Earn D, Haskell D, Heffernan J, Leighton P, Murty K, Otto S, Rafferty E, Hughes Tuohy C, Wu J, Zhu H. Charting a future for emerging infectious disease modelling in Canada. 2023. <https://dspace.library.uvic.ca/server/api/core/bitstreams/5bd170ff-aa27-4fdf-af36-6e341c3749d8/content>
61. Jit M, Cook AR. Informing Public Health Policies with Models for Disease Burden, Impact Evaluation, and Economic Evaluation. *Annu Rev Public Health* 2024;45(1):133–50. [DOI PubMed](#)
62. Tariq M, Haworth-Brockman M, Moghadas SM. Ten years of Pan-InfORM: modelling research for public health in Canada. *AIMS Public Health* 2021;8(2):265–74. [DOI PubMed](#)
63. Gojovic MZ, Sander B, Fisman D, Krahn MD, Bauch CT. Modelling mitigation strategies for pandemic (H1N1) 2009. *CMAJ* 2009;181(10):673–80. [DOI PubMed](#)
64. Bhatia D, Allin S, Di Ruggiero E. Mobilization of science advice by the Canadian federal government to support the COVID-19 pandemic response. *Humanit Soc Sci Commun* 2023;10(1):19. [DOI PubMed](#)
65. Yan S, Wang L, Birnkrant MJ, Zhai Z, Miller SL. Multizone modeling of airborne SARS-CoV-2 quanta transmission and infection mitigation strategies in office hotel retail and school buildings. *Buildings* 2023;13(1):102. [DOI](#)
66. World Health Organization. Airborne Risk Indoor Assessment. Geneva, CH: WHO; 2024. [Consulté le 10 sept. 2024]. <https://partnersplatform.who.int/aria>
67. Champredon D, Fazil A, Ogden NH. Méthodes simples de modélisation mathématique pour évaluer le risque de transmission du SRAS-CoV-2 pendant les rassemblements. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2021;47(4):201–12. [DOI](#)
68. Rees EE, Rodin R, Ogden NH. Approche de surveillance de la population afin de détecter les nouveaux agrégats de cas de COVID-19 et y répondre. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2021;47(5/6):266–74. [DOI](#)
69. Ludwig A, Berthiaume P, Orpana H, Nadeau C, Diasparra M, Barnes J, Hennessy D, Otten A, Ogden N. Évaluation de l'impact de divers niveaux de détection des cas et de recherche des contacts sur la transmission de la COVID-19 au Canada pendant la levée des fermetures imposées à l'aide d'un modèle à compartiments dynamique. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2020;46(11/12):461–74. [DOI](#)
70. Martignoni MM, Arino J, Hurford A. Is SARS-CoV-2 elimination or mitigation best? Regional and disease characteristics determine the recommended strategy. *R Soc Open Sci* 2024;11(6):240186. [DOI PubMed](#)
71. Tupper P, Otto SP, Colijn C. Fundamental limitations of contact tracing for COVID-19. *Facets* 2021;6:1993–2001. [DOI](#)
72. Soucy JR, Ghasemi A, Sturrock SL, Berry I, Buchan SA, MacFadden DR, Brown KA. Trends in Interregional Travel to Shopping Malls and Restaurants Before and After Differential COVID-19 Restrictions in the Greater Toronto Area. *JAMA Netw Open* 2021;4(8):e2123139. [DOI PubMed](#)
73. Hongoh V, Maybury D, Levesque J, Fazil A, Otten A, Turgeon P, Waddell L, Ogden NH. Aide multicritère à la décision pour l'évaluation du risque de transmission de la COVID-19 dans les lieux de rassemblement. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2021;47(11):496–511. [DOI](#)
74. Hoffman B, Gaas B, McPhee-Knowles S, Guillouez S, Canary L. Development of an age-adjusted activity-based contact probability model for infectious diseases. *Facets* 2024;9:1–11. [DOI](#)
75. Wolfson M. COVID-19 data and modeling: we need to learn from and act on our experiences. *Can J Public Health* 2024;115(4):535–40. [DOI PubMed](#)



76. Xia Y, Flores Anato JL, Colijn C, Janjua N, Irvine M, Williamson T, Varughese MB, Li M, Osgood N, Earn DJ, Sander B, Cipriano LE, Murty K, Xiu F, Godin A, Buckeridge D, Hurford A, Mishra S, Maheu-Giroux M. Canada's provincial COVID-19 pandemic modelling efforts: A review of mathematical models and their impacts on the responses. *Can J Public Health* 2024;115(4):541–57. DOI PubMed
77. Agence de la santé publique du Canada. Collaboration avec des partenaires pour moderniser les données sur la santé publique. Ottawa, ON : ASPC; 2024. [Consulté le 10 sept. 2024]. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/programmes/collaboration-avec-partenaires-moderniser-donnees-sante-publique.html>
78. Inforoute Santé du Canada. Feuille de route commune de l'interopérabilité pancanadienne. 2023. [Consulté le 10 sept. 2024]. <https://www.infoway-inforoute.ca/fr/component/edocman/6445-vous-connecter-a-des-soins-de-sante-modernes-feuille-de-route-commune-de-l-interoperabilite-pancanadienne/view-document?Itemid=107>

## Appendice

### Affiliations

<sup>1</sup> Division des sciences des risques pour la santé publique, Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada

<sup>2</sup> Santé publique Ontario, Toronto, ON

<sup>3</sup> École de santé publique Dalla Lana, Université de Toronto, Toronto, ON

<sup>4</sup> Département de mathématiques, Université Simon Fraser, Burnaby, BC

<sup>5</sup> Direction générale de la politique de la santé, Santé Canada, Ottawa, ON

<sup>6</sup> Département de biologie et Michael G. DeGroote Institute for Infectious Disease Research, Université McMaster, Hamilton, ON

<sup>7</sup> Département de mathématiques et de statistiques et Michael G. DeGroote Institute for Infectious Disease Research, Université McMaster, Hamilton, ON

<sup>8</sup> Centre de recherche et d'analyse opérationnelle, Recherche et développement pour la défense Canada, ministère de la Défense nationale, Ottawa, ON

<sup>9</sup> Division de l'analyse de la santé, Direction des études analytiques et de la modélisation et les collaborateurs, Statistique Canada, Ottawa, ON

<sup>10</sup> Département de biologie et département de mathématiques et de statistiques, Université Memorial de Terre-Neuve, St. John's, NL

<sup>11</sup> Département de zoologie et Centre de la recherche sur la biodiversité, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, BC

<sup>12</sup> Centre des programmes d'immunisation, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa, ON

<sup>13</sup> Division de la génomique en santé publique, Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada

<sup>14</sup> Faculté de médecine et Faculté de droit – Section de common law, Université d'Ottawa, Ottawa, ON



# Un outil novateur pour hiérarchiser l'évaluation des traitements expérimentaux contre la COVID-19 : un projet pilote

Lizanne Béïque<sup>1\*</sup>, Savannah Clarke<sup>1</sup>, Mina Azad<sup>1</sup>, Elaha Sarwar<sup>1</sup>, Margaret Gale-Rowe<sup>1</sup>, Stacy Sabourin<sup>1</sup>, Cheryl Marinsky<sup>1</sup>, Jacqueline Arthur<sup>1</sup>

## Résumé

**Contexte :** Des centaines de traitements expérimentaux contre la COVID-19 ont émergé pendant que la pandémie de COVID-19 sévissait. Maintenir une bonne connaissance de la situation à l'égard de ce vaste paysage thérapeutique qui évoluait rapidement représentait un défi sans précédent pour l'Agence de la santé publique du Canada, qui s'efforçait de promouvoir et de protéger la santé des Canadiens. Il fallait un outil permettant de trier et de hiérarchiser l'évaluation de ces traitements.

**Méthodes :** L'objectif était d'élaborer et d'effectuer une validation initiale d'un outil visant à identifier les traitements expérimentaux contre la COVID-19 en vue d'un examen plus approfondi fondé sur une évaluation préliminaire efficace, à l'aide d'un processus systématique et fiable qui serait pratique à valider, à mettre en œuvre et à mettre à jour. La phase 1 de ce projet pilote a consisté en une recherche documentaire pour déterminer les outils existants de hiérarchisation de l'évaluation thérapeutique de la COVID-19, l'élaboration de l'Outil de notation rapide (ONR) et la validation initiale de l'outil.

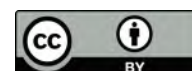
**Résultats :** Aucun outil conçu pour classer les traitements expérimentaux contre la COVID-19 afin de hiérarchiser leurs évaluations n'a été identifié. Toutefois, quelques publications ont fourni des critères à considérer et des méthodes de classement thérapeutique, ce qui a contribué à façonner l'élaboration de l'ONR. L'ONR comprend huit critères et plusieurs descripteurs (« caractéristiques »). Une échelle universelle de notation des caractéristiques de -10 à 10 a été élaborée. La somme de toutes les cotes des caractéristiques a produit une cote globale de bénéfice pour chaque traitement. L'ONR a classé de façon appropriée les traitements au moyen d'une approche systématique, fiable et pratique.

**Conclusion :** La phase 1 a été réalisée avec succès. L'ONR présente plusieurs aspects distincts comparativement à d'autres outils, y compris son échelle de notation et sa méthode, ainsi que la capacité de tenir compte de l'information incomplète ou en attente. On prévoit que le cadre utilisé pour l'ONR se prêtera à d'autres situations dynamiques comportant de nombreuses interventions.

**Citation proposée :** Béïque L, Clarke S, Azad M, Sarwar E, Gale-Rowe M, Sabourin S, Marinsky C, Arthur J. Un outil novateur pour hiérarchiser l'évaluation des traitements expérimentaux contre la COVID-19 : un projet pilote. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2024;50(10):390–8. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v50i10a04f>

**Mots-clés :** techniques d'aide à la décision, évaluation thérapeutique, traitements expérimentaux, COVID-19, hiérarchisation

Cette œuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



## Affiliation

<sup>1</sup> Direction générale des programmes sur les maladies infectieuses et de la vaccination, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa, ON

## \*Correspondance :

[lizanne.beique@phac-aspc.gc.ca](mailto:lizanne.beique@phac-aspc.gc.ca)





## Introduction

### Contexte

Au début de la pandémie, la transmission mondiale rapide du SRAS-CoV-2, le virus à l'origine de la COVID-19, a entraîné des recherches approfondies sur un éventail d'options de traitement. Pendant que la pandémie sévissait, des centaines de traitements pharmaceutiques expérimentaux contre la COVID-19 (i.e., avant l'autorisation de mise en marché) ont émergé (1). Maintenir une bonne connaissance de la situation à l'égard de ce vaste paysage thérapeutique qui évoluait rapidement représentait un défi sans précédent pour l'Agence de la santé publique du Canada (l'Agence), qui œuvrait à promouvoir et protéger la santé des Canadiens (2). Une évaluation rapide et approfondie de tous les traitements expérimentaux n'était pas possible. Par conséquent, un outil pratique permettant de trier de façon systématique, fiable et efficace et d'établir l'ordre de priorité de l'évaluation de ces traitements était requis pour éclairer leur applicabilité éventuelle pour le Canada.

Pour identifier les outils existants de hiérarchisation de l'évaluation des traitements expérimentaux contre la COVID-19, une recherche documentaire a été effectuée dans Ovid MEDLINE® avec l'aide d'un bibliothécaire de l'Agence, à l'aide des concepts de recherche ciblés des « techniques d'aide à la décision », du « traitement ou de l'évaluation des traitements contre la COVID-19 » et des variations de leurs termes. Au total, 302 articles ont été identifiés; 46 ont été jugés pertinents et ont été examinés. La recherche n'a révélé aucun outil conçu pour classer les traitements expérimentaux contre la COVID-19 afin de hiérarchiser leurs évaluations. Cependant, plusieurs publications ont fourni des critères à prendre en considération au moment d'effectuer des évaluations des technologies de la santé ou de prendre des décisions sur la liste des médicaments (3–9). De plus, certaines de ces publications et leurs références présentaient différentes méthodes de classement des traitements et différents cadres d'évaluation (4,7,9–16). Bien qu'ils avaient des limites importantes (e.g., exiger une liste prédéfinie de traitements ayant des propriétés connues, complexes à mettre en œuvre ou à adapter rapidement), certains éléments, comme leurs critères d'évaluation, l'utilisation de cotes positives et négatives, ont été jugés pertinents pour être intégrés à un outil que l'Agence a élaboré à l'automne 2022. Le présent article fait état de la première phase de ce projet pilote pour élaborer ce qu'on appelle maintenant l'Outil de notation rapide (ONR).

### Objectif

Élaborer et effectuer une validation initiale d'un outil pour identifier les traitements expérimentaux contre la COVID-19 en vue d'une évaluation plus approfondie fondée sur un examen préliminaire efficace, à l'aide d'un processus systématique et fiable qui serait pratique à valider, à mettre en œuvre et à mettre à jour.

### Intervention

#### Contexte

Pendant la pandémie, une équipe de quatre membres de l'équipe de traitements contre la COVID-19 de l'Agence a été formée pour élaborer l'ONR. Les membres avaient des antécédents en évaluation critique, en pharmacie clinique et de recherche, en évaluation thérapeutique, en évaluation de programme, en épidémiologie, en immunologie et en santé publique. Les traitements expérimentaux contre la COVID-19 ont été déterminés principalement à partir d'une revue quotidienne des principales sources d'information sur la COVID-19 (e.g., mises à jour et préimprimés des principaux essais sur la COVID-19) et de ClinicalTrials.gov. L'ONR a été élaboré à l'aide de Microsoft Excel®.

#### Intervention

Le projet pilote s'est déroulé en deux phases :

- Phase 1 : Élaboration (étapes 1 et 2) et validation initiale (étape 3) de l'ONR
- Phase 2 : Poursuite de la validation et de l'amélioration de l'ONR

**Première étape : Concevoir l'ONR.** L'équipe de l'ONR a élaboré l'ONR, qui comprenait la définition du problème de décision qu'elle devait régler (13–15), les grandes catégories ou les « critères » qui seraient utilisés pour évaluer les traitements (e.g., l'innocuité), et des descripteurs ou « caractéristiques » plus précis pour chaque critère. Les critères et les caractéristiques ont été élaborés en fonction des résultats de la recherche documentaire, de la faisabilité de la mise en œuvre et de plus d'une douzaine de discussions internes avec les parties prenantes, tant à l'intérieur qu'à l'extérieur de l'équipe des traitements contre la COVID-19, qui participent à l'évaluation et à la surveillance des traitements (i.e., conseillers médicaux, gestionnaires, épidémiologistes, analystes des politiques et analystes de recherche). Ensuite, une échelle de notation des « caractéristiques » a été établie en fonction du problème de décision. Cette échelle universelle a été utilisée pour attribuer une cote à chaque caractéristique. Pour chaque traitement, on a calculé une cote globale de bénéfice perçu (« bénéfice global ») en additionnant les cotes de toutes les caractéristiques qui s'appliquaient à ce traitement.

**Deuxième étape : Essai pilote de l'ONR.** Au cours de la deuxième étape, les traitements ont été entrés dans l'ONR et classés par leur cote de « bénéfice global » pour déterminer ceux à évaluer de façon plus approfondie. Deux membres de l'équipe de l'ONR ont choisi indépendamment les caractéristiques appropriées (une pour chaque critère) à partir de la liste des caractéristiques possibles, en utilisant des sources d'information clés. Tous les écarts ont été résolus par une discussion avec



un troisième membre jusqu'à ce que les trois membres soient entièrement d'accord. Lorsque des ajustements aux critères, aux caractéristiques ou aux cotes connexes étaient nécessaires, une approche consensuelle itérative au sein de l'équipe de l'ONR a été utilisée, avec la participation des parties prenantes, pour valider et maintenir l'uniformité interne (i.e., l'alignement et la cohérence entre les composants de l'ONR). La validité apparente du classement, l'uniformité interne et la fiabilité de l'ONR étaient jugées avoir été atteintes une fois que 10 traitements consécutifs avaient été entrés sans écart (i.e., la nécessité de faire appel à un tiers de l'équipe) ou la nécessité d'ajuster l'ONR, et le classement a été jugé appropriée par les membres de l'équipe de l'ONR.

**Troisième étape : Procéder à une première validation de l'ONR.** Cette étape consistait à valider davantage l'ONR à l'aide des commentaires de trois membres de l'équipe de traitements contre la COVID-19 qui n'avaient pas utilisé l'ONR pour évaluer les traitements individuels. Ensemble, ils avaient des compétences critiques en évaluation, des antécédents en médecine, en soins infirmiers et en santé publique. On leur a fourni des renseignements détaillés sur 15 traitements choisis au hasard dans l'ONR (en utilisant la fonction ALEA de Microsoft Excel). On leur a donné le temps de poser des questions et de délibérer, et on leur a demandé d'indiquer leur niveau d'accord ou de désaccord (à l'aide d'une échelle de Likert) avec le classement ordinal l'ONR de ces traitements (i.e., quel traitement avait été classé premier, deuxième, etc.). On leur a aussi demandé de fournir des énoncés décrivant les intervalles entre les classements (e.g., le traitement A présente clairement un plus grand bénéfice global que le traitement B; les traitements C et D offrent un bénéfice global très semblable). Les

classements ont été considérés comme validés (« appropriés ») si au moins deux des trois personnes étaient d'accord ou fortement d'accord (accord de consensus) avec le classement ordinal des traitements et sur 75 % ou plus des 12 énoncés de classement. Cette approche consensuelle a été adoptée pour tirer parti des avantages de la prise de décisions collaborative, tout en atténuant les risques associés aux préjugés individuels; le seuil de 75 % a été jugé pratique et significatif pour décrire un consensus substantiel.

### Mesures des résultats

Le **tableau 1** présente la liste des mesures des résultats et les étapes au cours desquelles elles ont été évaluées.

## Résultats obtenus

### Conception de l'outil de notation rapide

Le problème de décision portait sur la nécessité de trier efficacement et de hiérarchiser le grand nombre de traitements expérimentaux contre la COVID-19 aux fins d'une évaluation plus approfondie, en fonction d'une évaluation préliminaire de leurs bénéfices perçus dans le contexte canadien. Les critères inclus dans l'ONR au moment de la rédaction et les éléments qui ont été utilisés pour élaborer les caractéristiques de chaque critère sont énumérés dans le **tableau 2**.

La **figure 1** montre l'échelle élaborée et utilisée pour attribuer une cote à chaque caractéristique, avec des cotes allant de -10 à +10. Dans la plupart des cas, les caractéristiques n'avaient qu'un effet modéré sur le bénéfice perçu d'un traitement et, par conséquent, la plupart des cotes se situaient dans la fourchette de -5 à +5.

**Tableau 1 : Mesures des résultats, description et étape**

Objectif	Mesure des résultats	Description	Étape(s)
Élaboration de l'ONR	Caractère systématique de l'ONR	Le caractère systématique de l'ONR a été évalué en fonction de : la structure (séquence et configuration logiques et intuitives), du caractère opérationnel (clarté des définitions), du caractère non redondant (aucun dédoublement) et de l'indépendance mutuelle (sans chevauchement) des critères, des caractéristiques et des cotes des caractéristiques de l'ONR (15); et son uniformité interne.	1 et 2
Élaboration de l'ONR	Aspect pratique de l'ONR	L'aspect pratique de l'ONR a été évalué en fonction de la faisabilité de sa mise en œuvre (si l'ONR pouvait être établi à l'aide de Microsoft Excel), de son utilisation (la facilité avec laquelle les membres pouvaient sélectionner et entrer de l'information dans l'ONR) et de son adaptation (la facilité avec laquelle les critères, les caractéristiques et les cotes pouvaient être modifiés en fonction de l'évolution du contexte de la pandémie).	1 et 2
Élaboration de l'ONR	Fiabilité intraévaluateurs et interévaluateurs	La fiabilité intraévaluateurs (cohérence dans la sélection des caractéristiques pour un même traitement par un même membre de l'équipe de l'ONR au fil du temps, par exemple lors de la mise à jour des informations pour un traitement) et la fiabilité interévaluateurs (cohérence dans la sélection des caractéristiques pour un même traitement entre les membres de l'équipe de l'ONR pour chaque traitement entré dans l'ONR).	2
Élaboration de l'ONR	Le temps nécessaire pour effectuer une évaluation préliminaire de chaque traitement.	Le temps a été évalué une fois que l'équipe de l'ONR s'était familiarisée avec l'ONR (après avoir entré environ 15 traitements dans l'ONR). L'objectif était que l'ONR permette l'évaluation préliminaire de chaque traitement dans un délai de 30 minutes.	2
Élaboration et validation initiale de l'ONR	Pertinence du classement des traitements	La pertinence du classement des traitements a été évaluée sur la base de la validité apparente du classement des traitements.	2 et 3

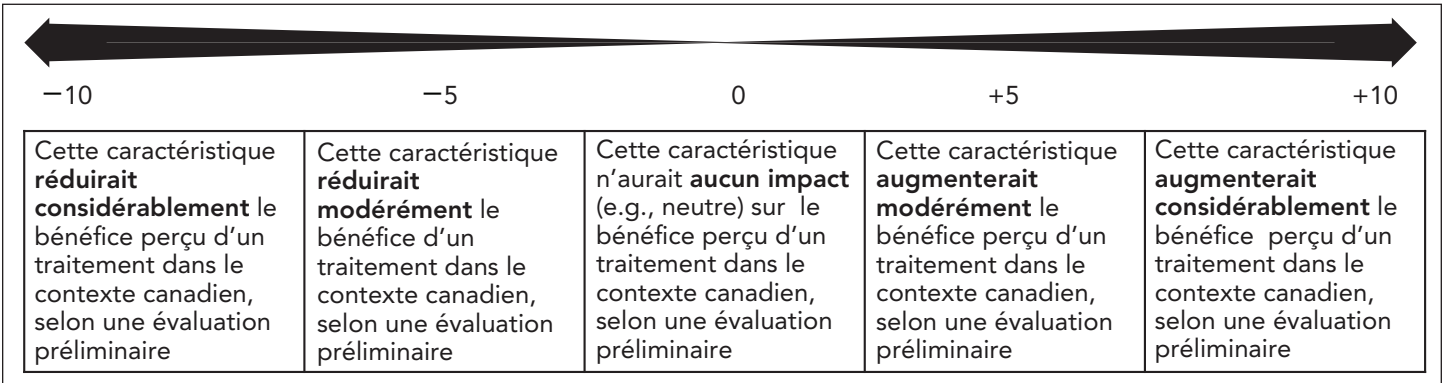
Abréviation : ONR, outil de notation rapide



Tableau 2 : Critères et éléments pris en compte pour élaborer leurs caractéristiques

Critère	Éléments pris en compte pour l'élaboration des caractéristiques
Qualité des données probantes	Phase de l'étude, conception de l'étude, disponibilité des résultats, examen par les pairs et limites importantes (e.g., généralisation limitée des résultats)
Impact clinique	Type de résultats, classification des résultats en tant que résultats primaires ou secondaires, ampleur de l'impact et signification statistique
Données sur l'innocuité	Effets indésirables, avertissements et précautions, contre-indications et interactions médicamenteuses
Préférence du patient	Avantages et inconvénients du traitement, voie d'administration, facilité d'accès au traitement (pour les traitements ambulatoires) et fréquence d'administration
Disponibilité d'alternatives thérapeutiques autorisées pour la même population cible de patients	Nombre d'alternatives de traitement autorisées. Populations de patients cibles générales : patients externes, patients hospitalisés qui ne sont pas dans une unité de soins intensifs, patients hospitalisés dans une unité de soins intensifs, patients atteints d'un syndrome post-COVID-19
Statut de l'autorisation au Canada	Présence ou absence d'une indication autorisée autre que celle étudiée
Statut réglementaire dans d'autres territoires de compétence	Statut réglementaire aux États-Unis, en Europe, en Australie et dans d'autres pays sélectionnés où les organismes de réglementation sont stricts
Paysage national du développement thérapeutique	Financement canadien actuel ou passé, sites d'étude au Canada et situation géographique du fabricant

Figure 1 : Échelle de notation des caractéristiques



Le **tableau 3** donne un exemple d'un critère, de ses caractéristiques connexes et de ses cotes tirées de l'ONR. Par exemple, s'il était démontré qu'un traitement était associé à une toxicité hépatique grave au cours d'un essai de phase 3 menant à une mise en garde et précaution importante, la caractéristique 4, « Mises en garde et précautions importantes (...) » serait la caractéristique sélectionnée pour le critère

d'innocuité pour ce traitement. Au cours de l'élaboration de l'outil, il a été décidé que cette caractéristique diminuerait le bénéfice perçu d'un traitement ayant cette caractéristique, dans le contexte canadien et en fonction d'une évaluation préliminaire et se verrait attribuer une cote de -2 (comme indiqué dans la figure 1).

Tableau 3 : Exemple de critère de sécurité, ses caractéristiques et leurs cotes

Caractéristiques des critères d'innocuité	Cote de la caractéristique
<b>Caractéristique 1</b> : Aucune d'importance potentiellement significative selon un essai de phase 3 ou de données probantes du monde réel (i.e., aucun effet indésirable ou effets indésirables légers à modérés; aucun type ou nombre significatif d'interactions médicamenteuses, avertissements et contre-indications)	2
<b>Caractéristique 2</b> : Inconnu, mais probablement aucun EI significatif (i.e., aucun EI ou des EI légers à modérés; aucun type ou nombre significatif d'interactions médicamenteuses, d'avertissements et de contre-indications)	1
<b>Caractéristique 3</b> : Inconnu	0
<b>Caractéristique 4</b> : Mises en garde et précautions importantes connues ou indications restreintes en raison de préoccupations importantes en matière de sécurité (e.g., traitement autorisé pour la COVID-19 dans un autre territoire de compétence, pour une indication non liée à la COVID-19 au Canada ou pour une indication liée à la COVID-19 si elle est évaluée pour un syndrome post-COVID-19)	-2
<b>Caractéristique 5</b> : Inconnu, mais probablement quelques-uns d'importance potentiellement significative (e.g., au moins un des éléments suivants : EI, indication médicamenteuse, avertissements ou contre-indications significatifs ou un EI grave particulièrement préoccupant)	-3

Abréviation : EI, événement indésirable



## Méthodes

### Mise en œuvre de l'outil de notation rapide

La **figure 2** présente une version simplifiée du flux de travail utilisé pour l'élaboration de l'ONR au cours de la phase 1. Certains traitements pouvaient être exclus d'une évaluation plus poussée en fonction d'une seule caractéristique. On a attribué une cote de -100 à ces caractéristiques d'exclusion afin de s'assurer que les traitements ayant ces caractéristiques aient de faibles cotes de « bénéfice global » et ne figurent pas parmi les traitements les mieux classés pour une évaluation plus poussée. Les caractéristiques d'exclusion sont présentées dans la **boîte 1**. Compte tenu de l'évolution rapide du contexte de pandémie, tous les traitements étaient réévalués périodiquement (chaque fois que de nouveaux renseignements ressortaient des analyses quotidiennes des principales ressources sur la COVID-19 ou tous les six mois, selon la première éventualité).

## Résultats

### Mesures des résultats de l'outil de notation rapide

Après l'introduction d'une trentaine de traitements dans l'ONR au cours de la deuxième étape, les mesures des résultats, y compris la pertinence du classement et la nature systématique, la fiabilité et l'aspect pratique de l'ONR, ainsi que le temps requis pour effectuer une évaluation préliminaire, ont été atteintes. Une

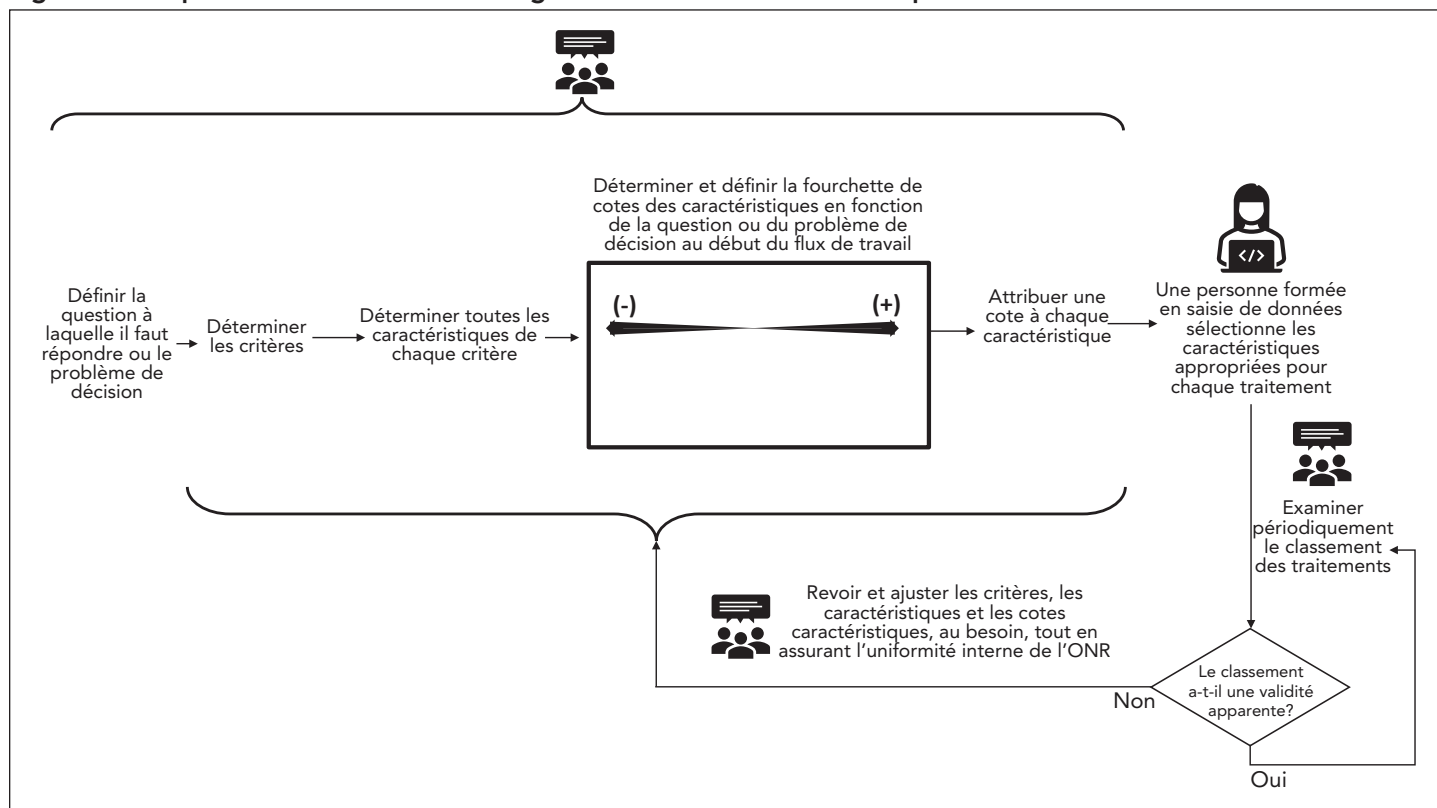
### Boîte 1 : Caractéristiques d'exclusion

- Il est peu probable que le traitement soit actif contre les variants dominants actuels de la COVID-19
- Recommandé par l'*International Disease Society of America* et les *National Institutes of Health* des États-Unis
- Le fabricant a retiré sa demande à Santé Canada (selon les renseignements accessibles au public)
- Le fabricant a mis fin à la recherche sur la COVID-19 ou à son essai principal sur la COVID-19
- Le traitement est hors du champ de l'enquête (e.g., plasma de convalescence, hormones, anticoagulants, produits naturels, vitamines et produits d'origine humaine, comme les immunoglobulines)
- Il n'y a eu aucune information sur les résultats de l'essai pendant plus de six mois après la date d'achèvement de l'essai ou la dernière communication de l'ASPC avec le fabricant
- Aucun résultat d'essai de phase 3 n'est disponible ou attendu dans l'année qui suit la date d'évaluation

Abréviation : ASPC, Agence de la santé publique du Canada

procédure opérationnelle normalisée a été élaborée pour assurer l'uniformité continue de l'utilisation de l'ONR. La pertinence du classement a également été respectée à la troisième étape. Un consensus a été atteint pour le classement ordinal de tous les traitements et pour 10 des 12 énoncés (83 %) décrivant les intervalles entre les classements; les désaccords concernaient

Figure 2 : Simplification du flux de travail global de l'outil de notation rapide



Abréviation : ONR, outil de notation rapide





deux traitements. Des ajustements ont été apportés à l'ONR, et le classement global de ces traitements par rapport aux autres a été examiné jusqu'à ce qu'un consensus soit atteint. Dix mois après le début de la phase 1, 69 traitements expérimentaux contre la COVID-19 avaient fait l'objet d'une évaluation préliminaire au moyen de l'ONR.

## Discussion

Dans un contexte de pandémie dynamique, il était difficile d'identifier en temps opportun les traitements (avec des renseignements incomplets) pour une évaluation plus poussée afin d'améliorer la connaissance de la situation. L'ONR a permis de le faire au moyen d'un processus itératif continu visant à mettre à jour et à valider les critères, les caractéristiques et les cotes des caractéristiques, ainsi que son échelle de notation unique. L'échelle de notation de l'ONR a normalisé toutes les cotes des caractéristiques et a directement intégré le concept d'« importance » que d'autres outils abordent habituellement en attribuant des pondérations aux critères (7,13–15).

L'appendice a été élaboré pour fournir plus de détails sur ces aspects clés de l'ONR, ainsi que sur certains de leurs avantages comparativement à d'autres outils couramment utilisés, comme les outils fondés sur le Système d'analyse du jugement objectifié (7,17–19) et d'autres outils fondés sur l'analyse décisionnelle multicritères (11,16,20).

Outre son rôle principal qui consiste à identifier les traitements devant faire l'objet d'une évaluation plus approfondie, l'ONR a servi de répertoire structuré pour les renseignements clés se rapportant aux traitements, ce qui a facilité la mise à jour en temps opportun avec de nouveaux renseignements et le suivi. Cela a permis d'améliorer la connaissance de la situation du paysage thérapeutique expérimental.

## Limites

L'ONR a des limites inhérentes au contexte dans lequel il a été élaboré et mis en œuvre. La façon dont ils ont été examinés et atténués est décrite ci-dessous. Pour optimiser l'efficacité de l'évaluation préliminaire, l'ONR s'est appuyé sur un sous-ensemble de critères d'évaluation utilisés dans des examens plus approfondis. Par exemple, les facteurs de mise en œuvre ne faisaient pas partie de l'ONR, car cette information n'était souvent pas disponible ou ne pouvait pas être déterminée rapidement. Un sous-ensemble différent de critères d'évaluation aurait pu influencer sur le classement des traitements. Toutefois, la validation initiale au cours de la troisième étape a laissé entendre que le sous-ensemble des critères et des caractéristiques choisis était adéquat pour identifier les traitements à évaluer plus à fond.

La cote attribuée à chaque caractéristique a été convenue par un groupe spécifique de personnes. Un groupe différent aurait

pu attribuer des cotes différentes, ce qui aurait pu influencer sur le classement des traitements. Cette limite est inhérente à tout processus décisionnel (18,21) et a été atténuée en faisant participer des personnes ayant des antécédents et des rôles différents à la conception et à la validation de l'ONR.

La validation initiale de l'ONR a été dirigée par l'équipe de l'ONR, ce qui aurait pu avoir une incidence sur les résultats. Plusieurs mesures ont été prises pour atténuer cette limite potentielle, comme l'utilisation d'une présentation structurée avec des questions soigneusement formulées par souci de clarté et de neutralité, et des efforts pour éviter les préjugés motivationnels.

## Implications et prochaines étapes

L'ONR a permis d'identifier en temps opportun les traitements à évaluer de façon plus approfondie, ainsi que de suivre efficacement le paysage thérapeutique dans un environnement en évolution. Son approche itérative a permis d'intégrer l'information la plus à jour sur les critères, les caractéristiques, les cotes et les traitements. De par la nature de cette conception, les deuxième et troisième étapes de la phase 1 seront répétées périodiquement.

La phase 2 de ce projet pilote consistera à évaluer la validation et la fiabilité de l'ONR avec d'autres agents thérapeutiques et parties prenantes, ainsi que des analyses statistiques et de sensibilité formelles. On s'attend à ce qu'un cadre adapté se prête à d'autres situations dynamiques impliquant de nombreuses interventions.

## Conclusion

La phase 1 du projet pilote a été couronnée de succès. L'ONR a permis de hiérarchiser de façon systématique, fiable et efficace les traitements expérimentaux contre la COVID-19 pour une évaluation plus approfondie et une meilleure connaissance de la situation du contexte thérapeutique émergent pendant une pandémie dynamique. L'ONR présente plusieurs aspects distincts comparativement à d'autres outils, y compris son échelle de notation et sa méthode, ainsi que sa capacité de tenir compte de l'information incomplète ou en attente.

## Déclaration des auteurs

L. B. — Conceptualisation, méthodologie, validation, rédaction de la version originale, rédaction-révision et édition  
S. C. — Méthodologie, validation, rédaction-révision et édition  
M. A. — Méthodologie, validation, rédaction-révision et édition  
E. S. — Méthodologie, validation, rédaction-révision et édition  
M. G. R. — Validation, rédaction-révision et édition  
C. M. — Validation, rédaction-révision et édition  
S. G. S. — Validation, rédaction-révision et édition  
J. A. — Rédaction-révision et édition

## Intérêts concurrents

Aucun.



## Remerciements

Nous remercions Taline Ekmekjian, Services de bibliothèque de l'Agence de la santé publique du Canada, de son aide dans l'élaboration de la stratégie de recherche. Nous remercions également Annecy Houston, Jane Kolbe, Lauren Kreps, Niyi Lawuyi, Dre Nadine Sicard, Claudia Vela, Dr Ping Yan et Dr Shenghai Zhang pour leurs commentaires sur les versions antérieures de l'ONR et leurs suggestions perspicaces.

## Financement

Ce travail a été soutenu par l'Agence de la santé publique du Canada.

## Références

1. Ledford H. Hundreds of COVID trials could provide a deluge of new drugs. *Nature* 2022;603(7899):25–7. [DOI PubMed](#)
2. Agence de la santé publique du Canada. Rapport sur les résultats ministériels de l'Agence de la santé publique du Canada 2021-2022. Ottawa, ON : ASPC; 2022. [Consulté le 20 oct. 2023]. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/organisation/transparence/rapports-gestion/rapports-ministeriels-rendement/2021-2022.html>
3. National Institute for Health and Care Excellence. Developing and updating local formularies. Manchester, UK: NICE; 2015. [Consulté le 18 juil. 2023]. [www.nice.org.uk/Guidance/MPG1](http://www.nice.org.uk/Guidance/MPG1)
4. Esba LCA, Almodaimegh H, Alhammad A, Ferwana M, Yousef C, Ismail S. P&T Committee Drug Prioritization Criteria: A Tool Developed by a Saudi Health Care System. *P T* 2018;43(5):293–300. [PubMed](#)
5. Frutos Pérez-Surio A, Gimeno-Gracia M, Alcacera Lopez MA, Sagredo Samanes MA, Pardo Jario MDP, Salvador Gomez MDT. Systematic review for the development of a pharmaceutical and medical products prioritization framework. *J Pharm Policy Pract* 2019;12:21. [DOI PubMed](#)
6. Husereau D, Boucher M, Noorani H. Priority setting for health technology assessment at CADTH. *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26(3):341–7. [DOI PubMed](#)
7. Janknegt R, Steenhoek A. The System of Objectified Judgement Analysis (SOJA). A tool in rational drug selection for formulary inclusion. *Drugs* 1997;53(4):550–62. [DOI PubMed](#)
8. Specchia ML, Favale M, Di Nardo F, Rotundo G, Favaretti C, Ricciardi W. How to choose health technologies to be assessed by HTA? A review of criteria for priority setting. *Epidemiol Prev* 2015;39(4) (Suppl 1):39–44. [PubMed](#)
9. Yildirim FS, Sayan M, Sanlidag T, Uzun B, Ozsahin DU, Ozsahin I. Comparative Evaluation of the Treatment of COVID-19 with Multicriteria Decision-Making Techniques. *J Healthc Eng* 2021;2021:1. [DOI PubMed](#)
10. Chung S, Kim S, Kim J, Sohn K. Use of multiattribute utility theory for formulary management in a health system. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67(2):128–35. [DOI PubMed](#)
11. Iskrov G, Miteva-Katrandzhieva T, Stefanov R. Multi-Criteria Decision Analysis for Assessment and Appraisal of Orphan Drugs. *Front Public Health* 2016;4:214. [DOI PubMed](#)
12. Oortwijn WJ, Vondeling H, van Barneveld T, van Vugt C, Bouter LM. Priority setting for health technology assessment in The Netherlands: principles and practice. *Health Policy* 2002;62(3):227–42. [DOI PubMed](#)
13. Marsh K, M IJ, Thokala P, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making-Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health* 2016;19(2):125–37. [DOI PubMed](#)
14. Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, Longrenn T, Mussen F, Peacock S, Watkins J, Ijzerman M. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making – An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health* 2016;19(1):1–13. [DOI PubMed](#)
15. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking--the EVIDEM framework and potential applications. *BMC Health Serv Res* 2008;8:270. [DOI PubMed](#)
16. Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Bridging health technology assessment (HTA) and efficient health care decision making with multicriteria decision analysis (MCDA): applying the EVIDEM framework to medicines appraisal. *Med Decis Making* 2012;32(2):376–88. [DOI PubMed](#)
17. Barbier L, Vandenplas Y, Boone N, Huys I, Janknegt R, Vulto AG. How to select a best-value biological medicine? A practical model to support hospital pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 2022;79(22):2001–2011. [DOI PubMed](#)
18. Janknegt R, Kooistra J, Metting E, Dekhuijzen R. Rational selection of inhalation devices in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease by means of the System of Objectified Judgement Analysis (SOJA). *Eur J Hosp Pharm* 2021;28(2):e4. [DOI PubMed](#)



19. Lim TM, Ibrahim MI. Evaluation of angiotensin II receptor blockers for drug formulary using objective scoring analytical tool. Pharm Pract (Granada) 2012;10(3):136–42. DOI PubMed

20. Hsu JC, Lin JY, Lin PC, Lee YC. Comprehensive value assessment of drugs using a multi-criteria decision analysis: An example of targeted therapies for metastatic colorectal cancer treatment. PLoS One 2019;14(12):e0225938. DOI PubMed

21. Angelis A, Kanavos P. Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in Health Technology Assessment and beyond: The Advance Value Framework. Soc Sci Med 2017;188:137–56. DOI PubMed

Appendice

Tableau A1 : Principaux aspects et avantages de l’Outil de notation rapide comparativement aux outils couramment utilisés<sup>a</sup>

Outil de notation rapide	Outils de notation couramment utilisés
<p>L’échelle de notation comprend des valeurs négatives, zéro et des valeurs positives.</p> <p>Les valeurs négatives sont attribuées aux caractéristiques qui sont indésirables (e.g., événements indésirables graves) et les valeurs positives, aux caractéristiques qui sont souhaitables (e.g., plan d’essai clinique solide). Une caractéristique qui n’est ni souhaitable ni indésirable se voit attribuer une valeur de zéro, car elle n’augmenterait ni ne diminuerait le bénéfice perçu qu’un traitement ayant cette caractéristique aurait (figure 1). Il est plus intuitif d’attribuer des cotes négatives, plutôt que de faibles cotes positives, à des caractéristiques indésirables.</p>	<p>Les échelles de notation commencent habituellement à zéro et comprennent seulement des valeurs positives, peu importe si la caractéristique est souhaitable ou indésirable.</p>
<p>L’interprétation d’une cote des caractéristiques demeure cohérente, peu importe les caractéristiques en cause.</p> <p>Les cotes des caractéristiques sont normalisées, car elles représentent toujours la même mesure. Les cotes reflètent l’effet qu’une caractéristique aurait sur le bénéfice perçu global qu’un traitement avec cette caractéristique aurait (figure 1). Cet aspect permet d’assurer l’uniformité interne des cotes entre différentes caractéristiques.</p> <p>Toutes les cotes des caractéristiques ont été attribuées en fonction de la réponse à la question suivante : « Quel serait l’effet de cette caractéristique sur le bénéfice perçu de ce traitement? » (figure 1). Si une nouvelle caractéristique est ajoutée et qu’on lui attribue une cote, on pourrait assurer la cohérence interne en posant les questions suivantes : « Un traitement avec cette nouvelle caractéristique aurait-il le même bénéfice perçu qu’un autre traitement avec une caractéristique différente avec la même cote? »</p>	<p>L’interprétation d’une cote varie souvent en fonction de ce qui est évalué. Bien que ces cotes soient parfois converties à l’aide d’une échelle commune, il est plus difficile d’assurer l’uniformité interne de l’outil.</p> <p>Par exemple, une cote de 5 pour une caractéristique d’innocuité peut ne pas avoir la même signification qu’une cote de 5 pour une caractéristique posologique, ou une caractéristique indésirable d’un critère peut avoir la même cote qu’une caractéristique souhaitable d’un critère différent.</p>
<p>L’ONR peut comprendre des caractéristiques d’exclusion auxquelles on attribue une cote négative qui ne peut pas être contrebalancée par les cotes d’autres caractéristiques souhaitables. Par conséquent, un traitement ayant une caractéristique d’exclusion serait classé au bas de la liste des traitements.</p> <p>Par exemple, si un traitement n’avait aucune activité contre un variant dominant contre la COVID-19 en circulation, l’ONR le classerait très bas dans la liste des traitements, peu importe le niveau de ses cotes pour d’autres caractéristiques. Les traitements ont été périodiquement réévalués pour s’assurer que les caractéristiques choisies reflétaient l’information la plus récente.</p>	<p>Les autres outils ne comprennent généralement pas les caractéristiques d’exclusion. Les traitements présentant une caractéristique très indésirable pourraient tout de même être classés parmi les traitements les plus intéressants si d’autres caractéristiques souhaitables l’emportent sur la cote de cette caractéristique très indésirable.</p>



**Tableau A1 : Principaux aspects et avantages de l'Outil de notation rapide comparativement aux outils couramment utilisés<sup>a</sup> (suite)**

Outil de notation rapide	Outils de notation couramment utilisés
<p>Aucune pondération n'est attribuée aux critères.</p> <p>Cela permet de s'assurer que l'effet des caractéristiques d'exclusion et des caractéristiques « exceptionnelles » a l'effet prévu sur le bénéfice perçu global d'un traitement, selon une évaluation préliminaire.</p>	<p>D'autres outils attribuent habituellement une pondération aux critères pour indiquer leur importance par rapport à celle des autres critères.</p> <p>Les critères sont des termes généraux qui comprennent plusieurs caractéristiques possibles. L'attribution d'une pondération à des critères peut être problématique, surtout dans un environnement où de nouveaux traitements ayant de nouvelles caractéristiques émergent, parce que l'« importance » d'un critère dépend de ses caractéristiques. Un outil de notation qui attribue des pondérations à des critères serait inefficace dans la gestion des traitements ayant une caractéristique de l'exclusion ou « exceptionnelle ». Cela s'explique par le fait que l'effet de ces caractéristiques sur le « bénéfice global » perçu du traitement serait fixé et prédéterminé par le poids de leur critère.</p> <p>À titre d'exemple, nous utiliserons un outil de notation simplifié comportant seulement quatre critères, soit la qualité des données probantes, l'impact clinique, l'innocuité et la posologie. La qualité des données probantes reçoit une pondération de 40 points, l'impact clinique 30 points, l'innocuité 20 points et la posologie 10 points, pour un total de 100 points. La pondération du critère posologique a été déterminée selon que la posologie d'un traitement est, par exemple, une fois par jour pendant 10 jours, deux fois par jour pendant cinq jours ou trois fois par jour pendant trois jours. Ce critère a été jugé de faible importance par rapport aux autres critères et a reçu une pondération de 10 % dans l'évaluation. Une nouvelle posologie, par exemple une fois par mois, devient disponible et est considérée comme présentant un bénéfice particulier. L'effet de cette caractéristique sera limité par la pondération de son critère (i.e., qu'elle ne pourra tenir compte que d'un maximum de 10 points sur 100). Par conséquent, cette nouvelle caractéristique pourrait ne pas être bien reflétée dans le bénéfice perçu global de ce traitement.</p>
<p>L'ONR peut intégrer des renseignements incomplets ou inconnus en raison de la conception de l'échelle de notation (figure 1).</p> <p>Par exemple, l'ONR a une caractéristique pour les traitements ayant un « impact clinique inconnu » à laquelle on a attribué une cote de zéro parce que cette caractéristique n'a eu aucune incidence sur le bénéfice perçu de ce traitement. Lorsque les résultats sont devenus disponibles, la caractéristique (et la cote correspondante) a été mise à jour.</p>	<p>D'autres outils d'évaluation ne peuvent généralement tenir compte que d'un ensemble de traitements avec des renseignements complets sur chaque traitement.</p>
<p>Les cotes des caractéristiques pouvaient facilement être ajustées à mesure que le contexte de la pandémie évoluait ou que de nouveaux renseignements devenaient disponibles, et leur effet sur le classement global par rapport aux autres traitements rapidement constaté.</p>	<p>Ces outils évaluent habituellement les traitements à un moment précis et leur mise à jour en fonction de nouveaux renseignements peut être fastidieuse et prendre du temps.</p>

Abréviation : ONR, outil de notation rapide

<sup>a</sup> Par exemple, les outils fondés sur le Système d'analyse du jugement objectivé (7,17-19) et d'autres outils fondés sur l'Analyse décisionnelle multicritères (11,16,20)





# L'analyse à grande échelle de la protéase principale du virus SRAS-CoV-2 révèle la présence marginale de mutants du variant Omicron du SRAS-CoV-2 résistants au nirmatrelvir en Ontario, au Canada, de décembre 2021 à septembre 2023

Venkata Duvvuri<sup>1,2\*</sup>, Fatima Shire<sup>1,3</sup>, Sandra Isabel<sup>1</sup>, Thomas Braukmann<sup>1</sup>, Shawn Clark<sup>1</sup>, Alex Marchand-Austin<sup>1</sup>, Alireza Eshaghi<sup>1</sup>, Hina Bandukwala<sup>1</sup>, Nobish Varghese<sup>1</sup>, Ye Li<sup>1,3</sup>, Karthikeyan Sivaraman<sup>1</sup>, Hadia Hussain<sup>1</sup>, Kirby Cronin<sup>1</sup>, Ashleigh Sullivan<sup>1</sup>, Aimin Li<sup>1</sup>, Austin Zygmunt<sup>1,4</sup>, Karam Ramotar<sup>1</sup>, Julianne Kus<sup>1,2</sup>, Maan Hasso<sup>1</sup>, Antoine Corbeil<sup>1</sup>, Jonathan Gubbay<sup>1</sup>, Samir Patel<sup>1,2</sup>

## Résumé

**Contexte :** En réponse à la pandémie de COVID-19, un nouvel antiviral oral appelé nirmatrelvir-ritonavir (Paxlovid<sup>MC</sup>) a été autorisé au Canada en janvier 2022. Des études *in vitro* ont signalé des mutations dans la protéine M<sup>pro</sup> qui peuvent être associées au développement de la résistance au nirmatrelvir.

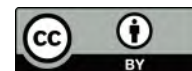
**Objectifs :** Étudier la prévalence, la pertinence et les modèles temporels des mutations de M<sup>pro</sup> chez les lignées d'Omicron du SRAS-CoV-2 en Ontario, au Canada.

**Méthodes :** Au total, 93 082 séquences de gènes M<sup>pro</sup> de décembre 2021 à septembre 2023 ont été analysées. Les mutations *in vitro* de M<sup>pro</sup> ont été comparées à notre base de données à l'aide de pipelines de données internes pour déterminer la résistance au nirmatrelvir. Une régression binomiale négative a été réalisée pour analyser les tendances temporelles des chiffres de mutation de M<sup>pro</sup> au cours de la période étudiée.

**Résultats :** Une tendance à la baisse a été observée dans les mutations non synonymes des séquences M<sup>pro</sup>, montrant une réduction de 7,9 % (IC à 95 % : 6,5 %–9,4 %;  $p < 0,001$ ) tous les 30 jours. La mutation P132H était la plus répandue (plus de 95 %) dans toutes les lignées d'Omicron. Des mutations *in vitro* résistantes au nirmatrelvir ont été trouvées dans 3,12 % ( $n = 29/929$ ) des lignées d'Omicron avec un très faible dénombrement, allant de 1 à 19. Seules deux mutations, A7T ( $n = 19$ ) et M82I ( $n = 9$ ), ont montré une présence temporelle entre le BA.1.1 en 2022 et le BQ.1.2.3 en 2022, respectivement.

**Conclusion :** Les observations suggèrent qu'en septembre 2023, aucune résistance importante ou généralisée au nirmatrelvir ne s'était développée parmi les variants Omicron du SRAS-CoV-2 en Ontario. Cette étude souligne l'importance de créer des systèmes de surveillance automatisés pour suivre l'émergence de mutations résistantes au nirmatrelvir dans le virus SRAS-CoV-2, en utilisant les données génomiques générées en temps réel.

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale Creative Commons Attribution 4.0



## Affiliations

<sup>1</sup> Santé publique Ontario, Toronto, ON

<sup>2</sup> Département médecine de laboratoire et pathobiologie, Faculté de médecine Temerty, Université de Toronto, Toronto, ON

<sup>3</sup> Division des biostatistiques, École de santé publique Dalla Lana, Université de Toronto, Toronto, ON

<sup>4</sup> Département de médecine familiale, Université d'Ottawa, Ottawa, ON

## \*Correspondance :

[venkata.duvvuri@oahpp.ca](mailto:venkata.duvvuri@oahpp.ca)



**Citation proposée :** Duvvuri VR, Shire F, Isabel S, Braukmann T, Clark ST, Marchand-Austin A, Eshaghi A, Bandukwala H, Varghese N, Li Y, Sivaraman K, Hussain H, Cronin K, Sullivan A, Li A, Zygmunt A, Ramotar K, Kus J, Hasso M, Corbeil A, Gubbay JB, Patel SN. L'analyse à grande échelle de la protéase principale du virus SRAS-CoV-2 révèle la présence marginale de mutants du variant Omicron du SRAS-CoV-2 résistants au nirmatrelvir en Ontario, au Canada, de décembre 2021 à septembre 2023. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2024;50(10):399–409. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v50i10a05f>

**Mots-clés :** SRAS-CoV-2, Omicron, Paxlovid, nirmatrelvir-ritonavir, gène de la protéase principale (M<sup>pro</sup>), mutations résistantes *in vitro*, surveillance de la génomique, Ontario

## Introduction

Le nirmatrelvir-ritonavir (marque de commerce Paxlovid<sup>MC</sup>, Pfizer Inc.) est un traitement antiviral administré par voie orale. Cette combinaison a reçu une autorisation d'utilisation d'urgence de la *Food and Drug Administration* des États-Unis en décembre 2021 (1–3). Le nirmatrelvir-ritonavir a par la suite été approuvé par Santé Canada pour les adultes atteints de la COVID-19 qui présentaient un risque élevé de devenir une maladie grave en janvier 2022 (4,5). Le nirmatrelvir (PF-07322332), un composant actif du Paxlovid, est un nouvel inhibiteur de la protéase 3 chymotrypsine du SRAS-CoV-2 (3CL<sup>pro</sup>) ou de la protéase principale (M<sup>pro</sup>, aussi appelée protéine non structurale, nsp5), qui est essentielle pour la réplication et l'assemblage viraux. Ce mécanisme inhibiteur empêche la production de nouveaux virus dans les cellules infectées (6). Fait important, le nirmatrelvir est très spécifique à la protéase virale, ce qui réduit le risque d'effets hors cible sur les protéases humaines (7). Le ritonavir inhibe l'enzyme cytochrome P4503A4 (CYP3A4), une importante enzyme hépatique métabolisant les médicaments chez l'humain, augmentant les concentrations plasmatiques du nirmatrelvir *in vivo* (8).

Les études d'efficacité clinique sur le nirmatrelvir-ritonavir ont fait état d'un nombre moins élevé de visites à l'urgence, d'un nombre moins élevé d'hospitalisations et d'un taux de mortalité moindre, toutes causes confondues, chez les patients infectés par les variants préoccupants du SRAS-CoV-2 (Delta B.1.617.2 et Omicron B.1.1.529, BA.2, BA.2.12.1, BA.4 et BA.5) (9–12). Une étude d'observation rétrospective menée en Ontario, au Canada, a révélé une réduction importante des admissions à l'hôpital en raison de la COVID-19 et de la mortalité toutes causes confondues chez les patients externes qui ont utilisé le nirmatrelvir-ritonavir entre avril et août 2022, et des avantages plus importants ont été constatés chez les personnes qui étaient sous-vaccinées ou non vaccinées et âgées de 70 ans et plus (13). Le Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales a révélé que 13 % (n = 490/3731) des patients adultes atteints de la COVID-19 ont reçu le nirmatrelvir-ritonavir, au moment de l'admission ou de l'hospitalisation au Canada, bien que les résultats sur l'efficacité du traitement ne soient toujours pas déclarés (14).

L'efficacité thérapeutique du nirmatrelvir-ritonavir peut être influencée par l'émergence de variants résistants. Compte tenu de l'évolution continue du virus SRAS-CoV-2 et des pressions de

sélection découlant de l'introduction du nirmatrelvir-ritonavir, une résistance est susceptible d'émerger (15). Des données probantes démontrant l'existence *in vitro* de variants du SRAS-CoV-2 résistants au nirmatrelvir (16–18), de la puissance variable du nirmatrelvir pour différents coronavirus humains (19) et de la résistance d'autres virus aux inhibiteurs de la protéase (20) appuient la nécessité d'une surveillance continue des séquences de gènes M<sup>pro</sup> du SRAS-CoV-2 pour identifier rapidement les mutations qui peuvent affecter la puissance du nirmatrelvir. Une telle surveillance génomique pourrait fournir des informations sur les mécanismes de l'évasion antivirale qui sont cruciaux pour les orientations des politiques et pour le développement de la prochaine génération d'inhibiteurs M<sup>pro</sup> (18).

Cette étude visait à étudier la prévalence, la pertinence et les modèles temporels des mutations de M<sup>pro</sup> chez les lignées du SRAS-CoV-2 en circulation en Ontario. Tout d'abord, nous avons effectué une revue de la littérature scientifique et grise (de mai 2022 à août 2023) afin de dresser une liste des mutations de M<sup>pro</sup> qui ont été caractérisées comme conférant une résistance *in vitro* au nirmatrelvir (21). Cette liste a ensuite été utilisée pour identifier la présence de mutations résistantes au nirmatrelvir dans l'ensemble de données. Nous avons ensuite analysé 93082 séquences M<sup>pro</sup> dérivées de spécimens cliniques positifs au variant Omicron du SRAS-CoV-2 séquencés en Ontario entre décembre 2021 et septembre 2023.

## Méthodes

### Sélection des échantillons cliniques et séquençage du génome entier du SRAS-CoV-2

Les laboratoires de diagnostic de l'Ontario ont fourni une proportion de tous les spécimens cliniques positifs au SRAS-CoV-2 à des laboratoires de séquençage du génome entier (SGE) désignés dans le cadre du Réseau génomique COVID-19 de l'Ontario (22). Les critères acceptables pour l'échantillonnage du SGE comprenaient un seuil de cycle de réaction en chaîne par polymérase (PCR) du SRAS-CoV-2 de 30 ou moins et un volume d'échantillon suffisant. La proportion d'échantillonnage variait de 10 % à 100 % et a été rajustée au fil du temps en fonction du nombre de cas prévu et de la capacité de séquençage du Réseau génomique COVID-19 de l'Ontario de décembre 2021



à septembre 2023. Le test PCR diagnostique du SRAS-CoV-2/COVID-19 était limité aux populations à risque élevé (23,24) et, par conséquent, la surveillance représentative ne concerne que les populations testées au moment de l'échantillonnage.

## Principales séquences de protéase du SRAS-CoV-2

Les données de séquence brutes de la plate-forme Illumina ont été analysées à l'aide du pipeline ARTIC (version 1.7) (pipeline de l'Institut ontarien de recherche sur le cancer) et de la version 1.4 du schéma d'amorçage ARTIC. Le filtrage de la qualité post-analyse a été effectué à l'aide de la version 1.8 de ncov-tools. Les échantillons ont été annotés pour la lignée avec Pangolin (version 4.3) en utilisant les constellations (version 0.1.12) (Pangolin-assignment [version 1.15.1], Scorpio 0.3.17 et usher 0.5.6). Le pipeline ARTIC nanopolish v1.3.0-dev (rustine +0.3.1) et la version associée de ncov-tools ont été utilisés pour les échantillons séquencés sur la plate-forme nanopore. Toutes les séquences disponibles du gène  $M^{pro}$  du variant Omicron du SRAS-CoV-2 ( $n = 93\,082$  séquences uniques) ont été recueillies entre le 1<sup>er</sup> décembre 2021 et le 21 septembre 2023 à partir de la base de données du SGE du SRAS-CoV-2 de Santé publique Ontario (base de données du SGE du SRAS-CoV-2 de SPO). Ces séquences  $M^{pro}$  ont été testées par rapport au génome de référence SRAS-CoV-2, Wuhan-Hu-1 (accession n° NC\_045512.2), afin d'identifier les mutations synonymes et non synonymes dans toutes les lignées d'Omicron.

## Suivi temporel des principales mutations de protéases dans les lignées d'Omicron

Un pipeline interne de données scientifiques a été élaboré dans Python (version 3.9.16) pour suivre la temporalité et la prévalence des mutations de  $M^{pro}$  observées dans les lignées d'Omicron en Ontario. Un modèle additif généralisé avec fente cubique restreinte a été adapté au dénombrement des mutations transformées en logarithmes. Nous avons examiné les tendances des mutations non synonymiques du  $M^{pro}$  au cours de la période de l'étude; à partir de ces tendances, une régression binomiale négative (paquet R mgcv version 1.9-0) a été utilisée pour modéliser le déclin du nombre de mutations non synonymiques au fil du temps.

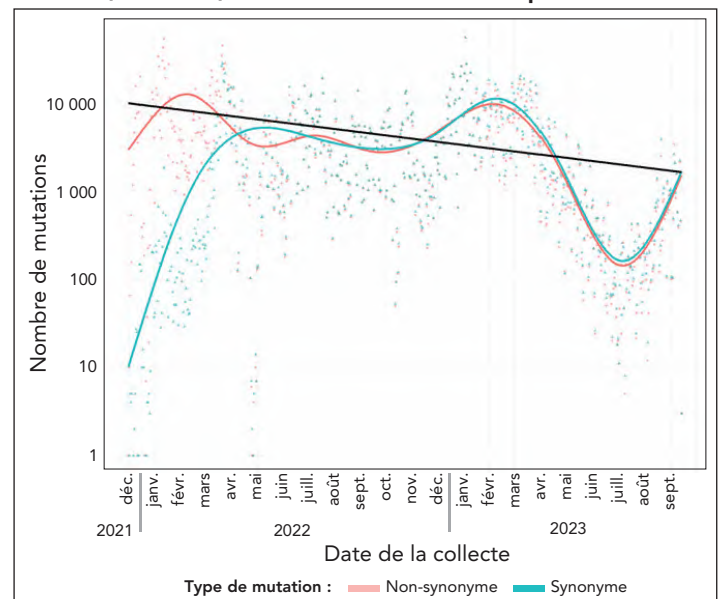
## Résultats

Un total de 93 082 séquences de gènes  $M^{pro}$  correspondant à 929 lignées d'Omicron du SRAS-CoV-2 en Ontario ont été analysées. Les lignées d'Omicron ont été regroupées en fonction de leur prévalence par rapport au nombre total de séquences analysées : faible (moins d'un pour cent) ou élevée (supérieure ou égale à un pour cent). Douze lignées du SRAS-CoV-2 ont été classées comme ayant une prévalence élevée. Les cinq lignées

présentant la prévalence la plus élevée au cours de la période définie sont les suivantes : BA.1.1 (9,3 %), XBB.1.5 (8,3 %), BQ.1.1 (7,8 %), BA.2 (7,4 %) et BA.5.2.1 (6,0 %).

Nous avons étudié l'évolution des séquences de nucléotides  $M^{pro}$  du SRAS-CoV-2; nous avons observé des variations cycliques pour les comptages totaux des mutations synonymes (aucun changement dans la séquence des protéines) et non synonymes (changement dans la séquence des protéines). La régression binomiale négative sur les mutations non synonymiques de  $M^{pro}$  a montré une diminution de 7,9 % (IC à 95 % : 6,5 %–9,4 %;  $p < 0,001$ ) du nombre de mutations tous les 30 jours (**figure 1**). La charge mutationnelle non synonyme, avec des séquences porteuses d'au moins une mutation dans la séquence de protéines  $M^{pro}$ , représentait environ 67,7 % (207 AA/306 AA de  $M^{pro}$ ) (**figure 2**). Le **tableau 1** présente les détails des lignées à prévalence faible et élevée avec des mutations non synonymes de  $M^{pro}$  signalées dans au moins 10 séquences des données de séquence totales recueillies pour chaque lignée. Par exemple, la mutation T21I est observée dans 31 des 2801 séquences BA.2.12.1 totales au cours de la période d'étude. Seules six mutations, L67, L75, K90, A116, P184 et R279, se sont avérées communes dans les lignées à forte et faible prévalence; cependant, aucune de ces mutations n'était pertinente pour les mutations *in vitro* résistantes au nirmatrelvir.

**Figure 1 : Tendances temporelles des mutations non synonymes et synonymes à l'aide d'une fente cubique restreinte dans les mutations observées dans les séquences nucléotidiques de la protéase principale ( $M^{pro}$ ) des lignées d'Omicron du SRAS-CoV-2 circulant en Ontario, Canada, de décembre 2021 à septembre 2023<sup>a</sup>**

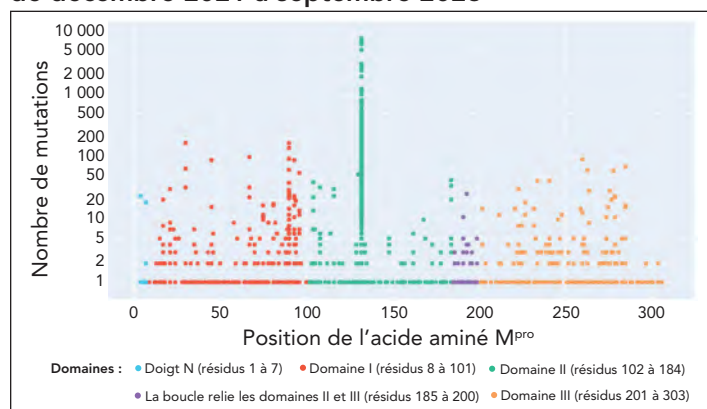


Abréviation :  $M^{pro}$ , protéase principale

<sup>a</sup> Chaque cercle ou point plein représente une mutation et est codé en couleur sur la base des détails structuraux de la protéine  $M^{pro}$  (25). Le nombre de mutations est la valeur absolue observée des mutations à chaque position. L'axe des ordonnées transformé en logarithme présente le nombre de mutations



**Figure 2 : Fardeau des mutations non synonymes observées dans la protéase principale (M<sup>pro</sup>) des lignées d'Omicron du SRAS-CoV-2 circulant en Ontario, Canada, de décembre 2021 à septembre 2023<sup>a</sup>**



Abréviation : M<sup>pro</sup>, protéase principale

<sup>a</sup> Chaque cercle solide ou point représente une mutation et est codé en couleur sur la base des détails structuraux de la protéine M<sup>pro</sup> (25). Le nombre de mutations est la valeur absolue observée des mutations à chaque position. L'axe des ordonnées transformé en logarithme présente le nombre de mutations

## Profil des mutations hautement prévalentes documentées dans les lignées d'Omicron du SRAS-CoV-2, en Ontario

Des neuf mutations de M<sup>pro</sup> les plus prévalentes dans le SRAS-CoV-2 (G15S, T21I, K88R, L89F, K90R, P108S, P132H, L205V et A260V) (17,26,27,32), mais avec une susceptibilité non altérée au nirmatrelvir (2,3), seule la P132H accumulée à une fréquence perceptible finit par représenter plus de 95 % des lignées d'Omicron en Ontario (27). La mutation K90R a été observée dans les lignées d'Omicron suivantes : BA.1.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.5.2, BA.5.2.1, BQ.1, BQ.1.1 et XBB.1.15 (les taux dans la lignée allaient de 0,37 % à 2,14 %). Bien que la substitution d'A260V ait été observée dans 1,41 % (n = 92/6513 séquences) des variants BQ.1.1 circulant en 2022, la mutation T21I s'est accumulée dans la lignée BA.2.12.1 avec une fréquence de mutation de 1,1 % (n = 31/2801 séquences).

**Tableau 1 : Mutations non synonymes de M<sup>pro</sup> dont au moins 10 ont été observées dans les séquences de la lignée d'Omicron du SRAS-CoV-2 en, Ontario, au Canada, de décembre 2021 à septembre 2023**

Région de structure de M <sup>pro</sup>	Mutation <sup>a</sup>	Lignée Pango	Prévalence de la lignée <sup>b</sup>	Séquences totales	Nombre de séquences avec mutation	Fréquence <sup>c</sup>	Observation de la littérature antérieure (référence)
Doigt N (1 à 7 AA)	R4K	BQ.1.2	Faible	267	24	8,99	La mutation contribue à la dimérisation de M <sup>pro</sup> (26)
	A7T	BA.1.1	Élevée	8 143	19	0,23	La mutation contribue à la dimérisation de M <sup>pro</sup> (27–30)
Domaine I (8 à 101 AA)	M17V	XBB.1.5	Élevée	7 281	18	0,25	-
	T21I	BA.2.12.1	Élevée	2 801	31	1,11	Étude <i>in vitro</i> signalée comme mutation fondatrice ou précurseur (18)
	L30I	BQ.1.3	Faible	33	33	100	L30F, une mutation résistante au nirmatrelvir signalée <i>in vitro</i> (9), mais L30I n'a pas été testée
		BQ.1.3.1	Faible	170	170	100	-
		BQ.1.3.2	Faible	66	66	100	-
	T45N	BE.4	Faible	90	90	100	-
		BE.4.1	Faible	16	16	100	-
		CQ.2	Faible	16	16	100	-
	L67S	BA.5.2.1	Élevée	5 312	23	0,43	-
	L67V	BF.14	Faible	46	32	69,57	-
		BQ.1.1.40	Faible	448	101	22,54	-
	L75F	BA.1.1	Élevée	8 143	11	0,14	-
		BA.2	Élevée	6 551	12	0,18	-
		BA.4.6	Élevée	1 250	17	1,36	-
		BA.5.5	Faible	705	10	1,42	-
	S81C	XBB.1.5	Élevée	7 281	18	0,25	-
	K90R	BA.1.1	Élevée	8 143	95	1,17	Mutation prévalente dans les variants Beta (B.1.351) (27)
		BA.2	Élevée	6 551	140	2,14	
		BA.2.12.1	Élevée	2 801	23	0,82	





**Tableau 1 : Mutations non synonymes de M<sup>pro</sup> dont au moins 10 ont été observées dans les séquences de la lignée d'Omicron du SRAS-CoV-2 en, Ontario, au Canada, de décembre 2021 à septembre 2023 (suite)**

Région de structure de M <sup>pro</sup>	Mutation <sup>a</sup>	Lignée Pango	Prévalence de la lignée <sup>b</sup>	Séquences totales	Nombre de séquences avec mutation	Fréquence <sup>c</sup>	Observation de la littérature antérieure (référence)
Domaine I (8 à 101 AA) (suite)	K90R (suite)	BA.5.2	Élevée	3 083	24	0,78	Mutation prévalente dans les variants Beta (B.1.351) (27) (suite)
		BA.5.2.1	Élevée	5 312	25	0,47	
		BQ.1	Élevée	1 987	12	0,6	
		BQ.1.1	Élevée	6 513	39	0,6	
		XBB.1.5	Élevée	7 281	27	0,37	
		BA.2.3	Faible	751	166	22,1	
		BA.5.9	Faible	70	10	14,29	
		BF.14	Faible	46	29	63,04	
		BF.21	Faible	104	12	11,54	
		BQ.1.1.51	Faible	133	15	11,28	
	T93I	BA.2.12.1	Élevée	2 801	11	0,39	-
		XBB.1.5	Élevée	7 281	6	0,08	
	A94V	BU.1	Faible	20	20	100	-
	P96S	BQ.1.1	Élevée	6 513	56	0,86	-
	P96L	XBB.1.5	Élevée	7 281	14	0,19	-
Domaine II (102 à 184 AA)	V104I	BN.1.4	Faible	15	14	93,33	-
	P108T	BA.5.2.1	Élevée	5 312	33	0,62	-
	A116V	XBB.1.5	Élevée	7 281	31	0,43	-
Domaine II (102 à 184 AA)	A116T	BQ.1.2	Faible	267	24	8,99	-
	M130L	BA.5.2.9	Faible	534	53	9,93	-
	P168S	BA.5.1	Élevée	2 452	10	0,41	Mutation prévalente dans les lignées préalables à Omicron (17)
	P184S	BA.1.1	Élevée	8 143	21	0,26	
		BA.2.3	Faible	751	43	5,73	
	P184L	BQ.1.14	Faible	250	35	14	-
Boucle (185 à 200 AA)	A193V	XBB.1.16.1	Faible	227	4	1,76	-
Domaine III (201 à 303 AA)	V202I	BQ.1.2.3	Faible	289	15	5,19	-
	V212I	FL.7	Faible	17	12	70,59	-
	N221S	BQ.1.22	Faible	112	15	13,39	-
	F223L	BN.1.3.1	Faible	31	31	100	-
	L227F	BA.5.2.1	Élevée	5 312	19	0,36	-
		BF.7	Élevée	999	12	1,2	
	L232F	BA.5.2	Élevée	3 083	14	0,45	-
	A234V	BQ.1.13	Faible	435	42	9,66	-
	P241L	XBB.1.5	Élevée	7 281	42	0,58	-
	H246Y	BA.5.1.15	Faible	10	10	100	-
	D248N	BU.1	Faible	20	12	60	-
	A260V	BQ.1.1	Élevée	6 513	92	1,41	Aucun impact n'a été démontré sur le pouvoir réducteur du médicament dans les essais biochimiques (2,3)
	D263A	BQ.1.1	Élevée	6 513	62	0,95	
	M264I	XBB.1.5	Élevée	7 281	29	0,4	



**Tableau 1 : Mutations non synonymes de M<sup>pro</sup> dont au moins 10 ont été observées dans les séquences de la lignée d'Omicron du SRAS-CoV-2 en, Ontario, au Canada, de décembre 2021 à septembre 2023 (suite)**

Région de structure de M <sup>pro</sup>	Mutation <sup>a</sup>	Lignée Pango	Prévalence de la lignée <sup>b</sup>	Séquences totales	Nombre de séquences avec mutation	Fréquence <sup>c</sup>	Observation de la littérature antérieure (référence)
Domaine III (201 à 303 AA) (suite)	N274T	BQ.1.1	Élevée	6 513	11	0,17	-
	N274S	BQ.1.14	Faible	250	10	4	-
	G275S	BN.1.5.2	Faible	18	16	88,89	-
	M276I	BA.5.1.2	Faible	154	28	18,18	-
	N277I	BA.5.1.23	Faible	236	21	8,9	-
	G278R	BF.7	Élevée	999	58	5,81	-
	R279C	BF.7	Élevée	999	23	2,3	-
		BA.5.5	Faible	705	22	3,12	-
		BF.1	Faible	95	11	11,58	-
	A285T	BA.2	Élevée	6 551	16	0,24	La mutation contribue à la dimérisation de M <sup>pro</sup> (26) et à la diminution potentielle de l'efficacité catalytique de M <sup>pro</sup> (31)
		BF.1	Faible	95	11	11,58	-

Abréviations : M<sup>pro</sup>, protéase principale; -, sans objet

<sup>a</sup> P132H, étant donné sa prédominance dans les lignées d'Omicron, a été exclu de ce tableau

<sup>b</sup> Prévalence de la lignée : Les lignées d'Omicron ont été regroupées en fonction de leur prévalence par rapport au nombre total de séquences analysées : faible (moins d'un pour cent) ou élevée (supérieure ou égale à un pour cent)

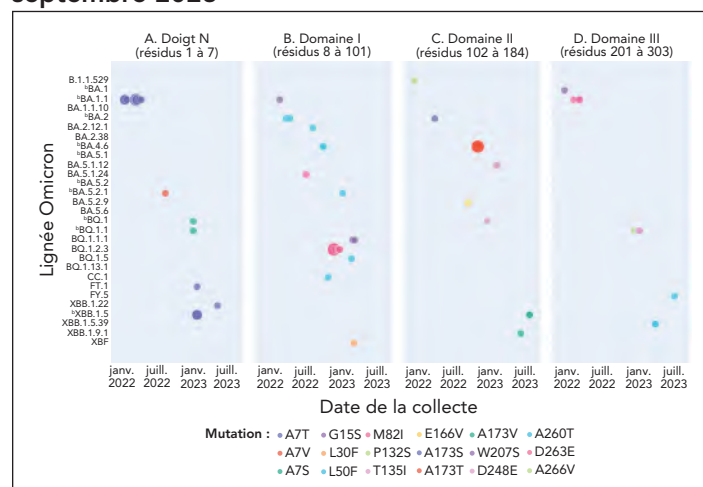
<sup>c</sup> La formule utilisée pour calculer la fréquence est la suivante : (nombre de séquences avec mutation/total des séquences)\*100

## Faible prévalence et absence de temporalité de la résistance au nirmatrelvir chez les lignées d'Omicron du SRAS-CoV-2, en Ontario

Seize des 34 mutations *in vitro* caractérisées comme résistantes au nirmatrelvir (2,3,32,33), correspondant à A7T/S/V (doigt N M<sup>pro</sup>), G15S, L30F, L50F, M82I (domaine I de M<sup>pro</sup>), P132S, T135I, E166V, A173S/T/V (domaine II de M<sup>pro</sup>), Q189K, T196A (boucle reliant les domaines M<sup>pro</sup> II et III de M<sup>pro</sup>), W207S, D248E, A260T, D263E et A266V (domaine III de M<sup>pro</sup>), ont été observés avec une spécificité de la lignée (3,12 %, n = 29/929 lignées) (**figure 3**). La charge de ces mutations variait de 1 à 19 comptages, l'A7T étant le plus fréquemment observé dans BA.1.1 (taux de lignée = 0,23 %, n = 19/8 143 séquences; observé seulement une fois dans FT.1, XBB.1.22 et XBB.1.5), suivi de M82I dans neuf séquences de BQ.1.2.3. Le reste a été observé dans n = 4 séquences de BA.4.6 pour la mutation A173T, selon le **tableau A1** de l'**appendice**. Seuls A7T et M82I affichaient une certaine temporalité; A7T a été remarqué pendant les semaines 3, 4 et 10 à 15 en 2022 parmi les lignées BA.1.1 et M82I pendant les semaines 46 à 51 à la fin de 2022 parmi les lignées BQ.1.2.3 (**figure 3**).

Nous avons également examiné notre base de données pour les mutants doubles (18,21,33–35), triples (2,3), quadruples et quintuples (2,3), comme on l'a signalé dans la littérature, puisque ces mutations multiples ont le potentiel de conférer une

**Figure 3 : Accumulation de mutations résistantes au nirmatrelvir caractérisées *in vitro* dans les lignées d'Omicron du SRAS-CoV-2 et leurs modèles temporels en Ontario, au Canada, de décembre 2021 à septembre 2023<sup>a,b</sup>**



<sup>a</sup> Chaque cercle ou point plein représente un compte de la mutation M<sup>pro</sup> codée par couleur correspondante et la taille du cercle plein indique sa valeur de comptage. Les mutations de M<sup>pro</sup> répertoriées correspondent aux régions structurelles de M<sup>pro</sup> de la mutation (25)

<sup>b</sup> Indique les lignées très répandues. Le tableau A1 de l'**appendice** indique le nombre de chaque mutation et les lignées associées au fil du temps

résistance synergique au nirmatrelvir. Cependant, aucune de ces mutations n'a été identifiée au sein des lignées de SRAS-CoV-2 en circulation au moment de l'échantillonnage en Ontario.



## Discussion

Une analyse exhaustive des séquences de lignées de M<sup>pro</sup> d'Omicron du SRAS-CoV-2 en Ontario a révélé qu'environ 3 % des lignées (n = 29/929) présentaient des mutations de M<sup>pro</sup> caractérisées *in vitro* résistantes au nirmatrelvir, sans modèle temporel discernable.

Conformément à la littérature mondiale (26,27,32), la mutation faux-sens P132H dans la région du domaine II de la structure de M<sup>pro</sup> était la plus répandue, avec une prévalence supérieure à 95 % dans toutes les lignées d'Omicron de l'Ontario. En outre, K90R, la mutation la plus répandue des variants Bêta, a été observée avec une prévalence modeste dans les lignées d'Omicron de l'Ontario (27). Cependant, malgré leur prédominance, ces deux mutations n'ont pas été signalées comme réduisant la puissance du nirmatrelvir (2,3). Les évaluations structurales de M<sup>pro</sup> ont révélé que les deux mutations (P132H et K90R) sont distales par rapport au site de liaison du nirmatrelvir et ne modifient donc pas la conformation structurale au niveau ou autour du site de liaison (34). La substitution A260V, une autre mutation de M<sup>pro</sup> très prévalente observée dans les variants BQ.1.1 signalés comme un polymorphisme naturel peu fréquent, a été signalée dans l'essai clinique EPIC-HR avec impact sur la résistance au nirmatrelvir en attendant (2,3).

Dans notre ensemble de données, nous avons observé une faible fréquence de mutations ponctuelles de M<sup>pro</sup> telles que T21I, P252L et T304I, qui sont connues pour fonctionner comme des mutations « précurseurs » de l'émergence de la résistance au nirmatrelvir dans le SRAS-CoV-2 (18). Ces trois mutations peuvent limiter indépendamment la réplication du virus SRAS-CoV-2 (32), mais aucune donnée n'est disponible sur leur contribution potentielle à la résistance. Aucune des mutations à faible prévalence observées dans notre ensemble de données, y compris A7T et M82I, n'est impliquée dans la résistance au nirmatrelvir (35). Notamment, A7 est situé dans la région du doigt N, connue pour jouer un rôle dans la dimérisation qui est cruciale pour l'activité de l'enzyme de M<sup>pro</sup> (28,29). Selon Iketani *et al.* (30), les variants présentant des mutations de A7 à V/C/S/T ont une activité protéasique comparable à celle du type sauvage. De manière cohérente, les études structurales suggèrent que la substitution de l'alanine par la thréonine en position 7 n'a qu'un effet modeste sur l'activité protéasique de M<sup>pro</sup>, soit une réduction de l'efficacité 1,5 fois (29). Dans l'ensemble, ces études suggèrent que les mutations A7V/S/T observées dans les variants BA.1.1 au début de 2022 n'ont probablement pas contribué à la résistance au nirmatrelvir ou à l'activité protéasique. Aucune mutation *in vitro* connue résistante au nirmatrelvir n'a été trouvée (du 17 au 30 septembre 2023) dans les variants qui circulaient récemment en Ontario, EG.5.1.1, FL.1.5.1, HV.1, HK.3 et XBB.1.16.6 (36).

La tendance à la baisse observée dans les mutations M<sup>pro</sup> non synonymes (figure 1) suggère la possibilité d'une réduction de l'hétérogénéité parmi les variants viraux circulants de l'Ontario ou d'une diminution de la propension de la protéine M<sup>pro</sup> à évoluer en réponse à une pression sélective (27). Par ailleurs, Schwartz *et al.* (13) a rapporté que seulement 5 % des patients (n = 8 876/177 545) avaient été traités par le nirmatrelvir-ritonavir entre le 4 avril et le 31 août 2022, en Ontario. Ces données, bien que spécifiques à une brève période d'étude dans le cadre de notre étude, suggèrent une pression de sélection limitée, contribuant potentiellement à la plus faible prévalence des variants Omicron résistants aux antiviraux observés dans la population étudiée. Dans l'ensemble, nos observations suggèrent que les variants Omicron analysés au moment de la période d'étude n'ont pas encore développé de résistance significative et généralisée au nirmatrelvir (37).

## Points forts et limites

L'un des principaux points forts de l'étude est l'analyse à grande échelle des séquences de M<sup>pro</sup> des lignées d'Omicron qui ont circulé entre décembre 2021 et septembre 2023 en Ontario. Une analyse exhaustive a permis d'obtenir des renseignements sur les mutations *in vitro* pertinentes à la résistance au nirmatrelvir (fréquences de mutation et temporalité), l'activité de la protéase et l'identification des mutations de la fonction inconnue propre à notre ensemble de données qui peuvent être étudiées plus à fond dans des études expérimentales. L'une des principales limites de notre étude est sa généralisabilité, parce que seule une proportion d'échantillonnage définie a été séquencée à un moment donné (i.e., population ciblée pour les tests de diagnostic de la COVID-19, proportions de spécimens séquencés qui varient dans le temps, spécimens avec un seuil de cycle de PCR de moins de 30). En raison de ces critères stricts pour le séquençage des échantillons, notre ensemble de données d'étude pourrait ne pas être directement représentatif des séquences de M<sup>pro</sup> de l'Ontario. De plus, l'absence de données sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques a limité l'interprétation de nos résultats dans le contexte du traitement au nirmatrelvir-ritonavir.

## Conclusion

Dans l'ensemble, nous avons constaté une très faible présence de souches mutantes résistantes au nirmatrelvir et un manque de temporalité. Nos données suggèrent que l'utilisation actuelle du nirmatrelvir-ritonavir ciblant des populations spécifiques en Ontario pourrait ne pas fournir de pression sélective pour l'émergence de mutants résistants (37). Enfin, cette étude sous-tend la nécessité d'une surveillance génomique continue et constitue également le fondement de la création d'un système de surveillance automatisé conçu pour suivre l'émergence de mutations résistantes au nirmatrelvir dans le virus du SRAS-CoV-2, en utilisant des données temporelles sur le génome. La capacité de suivre, en temps quasi réel, la fréquence des mutations associées à la résistance aux antimicrobiens peut



éclairer la gestion des antimicrobiens nécessaire pour maintenir l'efficacité des médicaments sur une plus longue période.

## Déclaration des auteurs

V. D. — Conceptualisation, logiciels, analyse formelle, rédaction de la version originale, rédaction-révision et édition  
 F. S. — Logiciels, analyse formelle, rédaction-révision et édition  
 S. I. — Analyse formelle, rédaction-révision et édition  
 T. B. — Rédaction-révision et édition  
 S. C. — Analyse formelle, rédaction-révision et édition  
 A. M. A. — Rédaction-révision et édition  
 A. E. — Rédaction-révision et édition  
 H. B. — Rédaction-révision et édition  
 N. V. — Rédaction-révision et édition  
 Y. L. — Logiciels, analyse formelle, rédaction-révision et édition  
 K. S. — Rédaction-révision et édition  
 H. H. — Rédaction-révision et édition  
 K. C. — Rédaction-révision et édition  
 A. S. — Rédaction-révision et édition  
 A. L. — Rédaction-révision et édition  
 A. Z. — Rédaction-révision et édition  
 K. R. — Rédaction-révision et édition  
 J. K. — Rédaction-révision et édition  
 M. H. — Rédaction-révision et édition  
 A. C. — Rédaction-révision et édition  
 J. G. — Rédaction-révision et édition  
 S. P. — Conceptualisation, rédaction-révision et édition  
 Le contenu de cet article et les opinions qui y sont exprimées n'engagent que les auteurs et ne reflètent pas nécessairement ceux du gouvernement du Canada.

## Intérêts concurrents

J. B. Gubbay est un rédacteur scientifique consultant rémunéré pour GIDEON Informatics, Inc., qui n'a aucun lien avec les travaux actuels. Tous les autres auteurs n'ont aucun intérêt concurrent à déclarer.

## Remerciements

Nous remercions l'équipe du Service des bibliothèques de Santé publique Ontario qui a appuyé la recension des écrits et l'équipe de Santé publique Ontario qui a contribué à cette étude.

## Références

1. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes First Oral Antiviral for Treatment of COVID-19. Washington, DC: FDA; 2021. [Consulté le 21 août 2023]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-oral-antiviral-treatment-covid-19>
2. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization (EUA) for Paxlovid (nirmatrelvir tablets co-packaged with ritonavir tablets) - Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Review. Silver Springs, MD: USDHHS; 2021. [Consulté le 21 août 2023]. <https://www.fda.gov/media/155194/download>
3. Pfizer Labs. Fact sheet for healthcare providers: Emergency Use Authorization for Paxlovid™. New York, NY: Pfizer; 2024. [Consulté le 26 août 2023]. <https://www.fda.gov/media/155050/download>
4. Santé Canada. Santé Canada homologue PAXLOVID™ pour les patients atteints d'une forme légère ou modérée de COVID-19 qui présentent un risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie. Ottawa, ON : SC; 2022. [Consulté le 23 août 2023]. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/nouvelles/2022/01/sante-canada-homologue-paxlovidtm-pour-les-patients-atteints-dune-forme-legere-ou-moderree-de-covid-19-qui-presentent-un-risque-eleve-devolution-ver.html>
5. Ontario Health. Recommendations for Antiviral Therapy for Adults with Mild to Moderate COVID-19. [Consulté le 7 juil. 2024]. <https://www.ontariohealth.ca/sites/ontariohealth/files/Recommendations-for-Antiviral-Therapy-for-Adults-with-Mild-to-Moderate-COVID-19.pdf>
6. Hilgenfeld R. From SARS to MERS: Crystallographic Studies on Coronaviral Proteases Enable Antiviral Drug Design. FEBS J 2014;281(18):4085–96. DOI PubMed
7. Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, Mesters JR, Hilgenfeld R. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: Basis for design of anti-SARS drugs. Science 2003;300(5626):1763–7. DOI PubMed
8. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, Aschenbrenner L, Avery M, Berritt S, Boras B, Cardin RD, Carlo A, Coffman KJ, Dantonio A, Di L, Eng H, Ferre R, Gajiwala KS, Gibson SA, Greasley SE, Hurst BL, Kadar EP, Kalgutkar AS, Lee JC, Lee J, Liu W, Mason SW, Noell S, Novak JJ, Obach RS, Ogilvie K, Patel NC, Pettersson M, Rai DK, Reese MR, Sammons MF, Sathish JG, Singh RSP, Stepan CM, Stewart AE, Tuttle JB, Updyke L, Verhoest PR, Wei L, Yang Q, Zhu Y. An Oral SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> Inhibitor Clinical Candidate for the Treatment of COVID-19. Science 2021;374(6575):1586–93. DOI PubMed
9. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak JM; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med 2022;386(15):1397–408. DOI PubMed



10. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-World Effectiveness of Molnupiravir and Nirmatrelvir plus Ritonavir against Mortality, Hospitalisation, and in-Hospital Outcomes among Community-Dwelling, Ambulatory Patients with Confirmed SARS-CoV-2 Infection during the Omicron Wave in Hong Kong: An Observational Study. *Lancet* 2022;400(10359):1213–22. [DOI PubMed](#)
11. Aggarwal NR, Molina KC, Beaty LE, Bennett TD, Carlson NE, Mayer DA, Peers JL, Russell S, Wynia MK, Ginde AA. Real-World Use of Nirmatrelvir–Ritonavir in Outpatients with COVID-19 during the Era of Omicron Variants Including BA. 4 and BA. 5 in Colorado, USA: A Retrospective Cohort Study. *Lancet Infect Dis* 2023;23(6):696–705. [DOI PubMed](#)
12. Shah MM, Joyce B, Plumb ID, Sahakian S, Feldstein LR, Barkley E, Paccione M, Deckert J, Sandmann D, Gerhart JL, Hagen MB. Paxlovid Associated with Decreased Hospitalization Rate among Adults with COVID-19—United States, April–September 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(48):1531–7. [DOI PubMed](#)
13. Schwartz KL, Wang J, Tadrous M, Langford BJ, Daneman N, Leung V, Gomes T, Friedman L, Daley P, Brown KA. Population-Based Evaluation of the Effectiveness of Nirmatrelvir–Ritonavir for Reducing Hospital Admissions and Mortality from COVID-19. *CMAJ* 2023;195(6):E220–6. [DOI PubMed](#)
14. Mitchell R, Lee D, Pelude L, Comeau J, Conly J, Ellis C, Ellison J, Embil J, Evans G, Johnston L, Johnstone J, Katz K, Kibsey P, Lee B, Lefebvre MA, Longtin Y, McGeer A, Mertz D, Minion J, Smith S, Srigley J, Suh K, Tomlinson J, Wong A, Thampi N, Frenette C. Utilisation du nirmatrelvir/ritonavir chez les adultes admis à l'hôpital en raison de la COVID-19 pendant la phase omicron de la pandémie de COVID-19, Programme canadien de surveillance des infections nosocomiales. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2023;49(7/8):351–7. [DOI](#)
15. Banerjee A, Mossman K, Grandvaux N. Molecular Determinants of SARS-CoV-2 Variants. *Trends Microbiol* 2021;29(10):871–3. [DOI PubMed](#)
16. Hu Y, Lewandowski EM, Tan H, Zhang X, Morgan RT, Zhang X, Jacobs LMC, Butler SG, Gongora MV, Choy J, Deng X, Chen Y, Wang J. Naturally Occurring Mutations of SARS-CoV-2 Main Protease Confer Drug Resistance to Nirmatrelvir. *ACS Cent Sci* 2023;9(8):1658–69. [DOI PubMed](#)
17. Moghadas SA, Heilmann E, Khalil AM, Nnabuife C, Kearns FL, Ye C, Moraes SN, Costacurta F, Esler MA, Aihara H, von Laer D, Martinez-Sobrido L, Palzkill T, Amaro RE, Harris RS. Transmissible SARS-CoV-2 Variants with Resistance to Clinical Protease Inhibitors. *Sci Adv* 2023;9(13):eade8778. [DOI PubMed](#)
18. Iketani S, Mohri H, Culbertson B, Hong SJ, Duan Y, Luck MI, Annavaiah MK, Guo Y, Sheng Z, Uhlemann AC, Goff SP, Sabo Y, Yang H, Chavez A, Ho DD. Multiple Pathways for SARS-CoV-2 Resistance to Nirmatrelvir. *Nature* 2023;613(7944):558–64. [DOI PubMed](#)
19. Li J, Wang Y, Solanki K, Atre R, Lavrijsen M, Pan Q, Baig MS, Li P. Nirmatrelvir Exerts Distinct Antiviral Potency against Different Human Coronaviruses. *Antiviral Res* 2023;211:105555. [DOI PubMed](#)
20. Clavel F, Hance AJ. HIV Drug Resistance. *N Engl J Med* 2004;350(10):1023–35. [DOI PubMed](#)
21. Santé publique Ontario. Impact des mutations de la protéase principale du SRAS-CoV-2 sur la résistance au nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid). Toronto, ON : SPO; 2022. [Consulté le 23 août 2023]. [https://www.publichealthontario.ca/-/media/Documents/nCoV/ipac/2022/06/sars-cov2-protease-mutations-paxlovid-resistance.pdf?sc\\_lang=fr](https://www.publichealthontario.ca/-/media/Documents/nCoV/ipac/2022/06/sars-cov2-protease-mutations-paxlovid-resistance.pdf?sc_lang=fr)
22. Public Health Ontario. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - Variant of Concern Screening and Whole Genome Sequencing Surveillance. Toronto, ON: PHO; 2022. [Consulté le 9 oct. 2023]. <https://www.publichealthontario.ca/en/Laboratory-Services/Test-Information-Index/COVID-19-VoC>
23. Ministère de la santé de l'Ontario. Directives provinciales pour les tests de dépistage de COVID-19. Toronto, ON : MSO; 2023. [Consulté le 9 oct. 2023]. <https://files.ontario.ca/moh-covid-19-provincial-testing-guidance-fr.pdf>
24. Gouvernement de l'Ontario. Mise à jour de l'admissibilité au test PCR et des directives sur la gestion des cas et des contacts en Ontario. Toronto, ON : Gouvernement de l'Ontario; 2021. [Consulté le 23 oct. 2023]. <https://news.ontario.ca/en/backgrounder/1001387/updated-eligibility-for-pcr-testing-and-case-and-contact-management-guidance-in-ontario>
25. Kneller DW, Phillips G, O'Neill HM, Jedrzejczak R, Stols L, Langan P, Joachimiak A, Coates L, Kovalevsky A. Structural Plasticity of SARS-CoV-2 3CL M<sup>pro</sup> Active Site Cavity Revealed by Room Temperature X-Ray Crystallography. *Nat Commun* 2020;11(1):3202. [DOI PubMed](#)
26. Ullrich S, Ekanayake KB, Otting G, Nitsche C. Main Protease Mutants of SARS-CoV-2 Variants Remain Susceptible to Nirmatrelvir. *Bioorg Med Chem Lett* 2022;62:128629. [DOI PubMed](#)





27. Lee JT, Yang Q, Gribenko A, Perrin BS Jr, Zhu Y, Cardin R, Liberator PA, Anderson AS, Hao L. Surveillance of SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> Reveals High Sequence and Structural Conservation Prior to the Introduction of Protease Inhibitor Paxlovid. *mBio* 2022;13(4):e0086922. DOI PubMed
28. Arutyunova E, Khan MB, Fischer C, Lu J, Lamer T, Vuong W, van Belkum MJ, McKay RT, Tyrrell DL, Vederas JC, Young HS, Lemieux MJ. N-Terminal Finger Stabilizes the S1 Pocket for the Reversible Feline Drug GC376 in the SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> Dimer. *J Mol Biol* 2021;433(13):167003. DOI PubMed
29. Chen SA, Arutyunova E, Lu J, Khan MB, Rut W, Zmudzinski M, Shahbaz S, Iyathurai J, Moussa EW, Turner Z, Bai B, Lamer T, Nieman JA, Vederas JC, Julien O, Drag M, Elahi S, Young HS, Lemieux MJ. SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> Protease Variants of Concern Display Altered Viral Substrate and Cell Host Target Galectin-8 Processing but Retain Sensitivity toward Antivirals. *ACS Cent Sci* 2023;9(4):696–708. DOI PubMed
30. Iketani S, Hong SJ, Sheng J, Bahari F, Culbertson B, Atanaki FF, Aditham AK, Kratz AF, Luck MI, Tian R, Goff SP, Montazeri H, Sabo Y, Ho DD, Chavez A. Functional Map of SARS-CoV-2 3CL Protease Reveals Tolerant and Immutable Sites. *Cell Host Microbe* 2022;30(10):1354–62.e6. DOI PubMed
31. Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, Becker S, Rox K, Hilgenfeld R. Crystal Structure of SARS-CoV-2 Main Protease Provides a Basis for Design of Improved  $\alpha$ -Ketoamide Inhibitors. *Science* 2020;368(6489):409–12. DOI PubMed
32. Ip JD, Wing-Ho Chu A, Chan WM, Cheuk-Ying Leung R, Umer Abdullah SM, Sun Y, Kai-Wang To K. Global Prevalence of SARS-CoV-2 3CL Protease Mutations Associated with Nirmatrelvir or Ensitrelvir Resistance. *EBioMedicine* 2023;91:104559. DOI PubMed
33. Zhou Y, Gammeltoft KA, Ryberg LA, Pham LV, Tjørnelund HD, Binderup A, Duarte Hernandez CR, Fernandez-Antunez C, Offersgaard A, Fahnøe U, Peters GHJ, Ramirez S, Bukh J, Gottwein JM. Nirmatrelvir-Resistant SARS-CoV-2 Variants with High Fitness in an Infectious Cell Culture System. *Sci Adv* 2022;8(51):eadd7197. DOI PubMed
34. Greasley SE, Noell S, Plotnikova O, Ferre R, Liu W, Bolanos B, Fennell K, Nicki J, Craig T, Zhu Y, Stewart AE, Stepan CM. Structural Basis for the in Vitro Efficacy of Nirmatrelvir against SARS-CoV-2 Variants. *J Biol Chem* 2022;298(6):101972. DOI PubMed
35. Heilmann E, Costacurta F, Moghadasi SA, Ye C, Pavan M, Bassani D, Volland A, Ascher C, Weiss AKH, Bante D, Harris RS, Moro S, Rupp B, Martinez-Sobrido L, von Laer D. SARS-CoV-2 3CL<sup>pro</sup> Mutations Selected in a VSV-Based System Confer Resistance to Nirmatrelvir, Ensitrelvir, and GC376. *Sci Transl Med* 2023;15(678):eabq7360. DOI PubMed
36. Santé publique Ontario. Résumé épidémiologique hebdomadaire : Surveillance génomique du SRAS-CoV-2 en Ontario, le 6 août 2024. Toronto, ON : SPO; 2023. [Consulté le 22 oct. 2023]. [https://www.publichealthontario.ca/-/media/Documents/nCoV/epi/covid-19-sars-cov2-whole-genome-sequencing-epi-summary.pdf?rev=66a6cdcde04046b0abb44b0eaf7d648f&sc\\_lang=fr](https://www.publichealthontario.ca/-/media/Documents/nCoV/epi/covid-19-sars-cov2-whole-genome-sequencing-epi-summary.pdf?rev=66a6cdcde04046b0abb44b0eaf7d648f&sc_lang=fr)
37. Sjaarda CP, Lau L, Simpson JT, Fattouh R, Biondi MJ, Maguire F, Campigotto A, Feng Y, Tozer K, Wong H, Sung WWL, Kim S, Marshall CR, Sheth PM, Kozak R. Prevalence of Low-Frequency, Antiviral Resistance Variants in SARS-CoV-2 Isolates in Ontario, Canada, 2020-2023. *JAMA Netw Open* 2023;6(7):e2324963. DOI PubMed

## Appendice

**Tableau A1 : Détection cumulative des mutations de M<sup>pro</sup> résistantes au nirmatrelvir observées dans les lignées d'Omicron du SRAS-CoV-2 circulant en Ontario, au Canada, de décembre 2021 à septembre 2023**

Mutation de M <sup>pro</sup>	Données actuelles	Lignée associée	Année de circulation de la lignée	Mutations résistantes au nirmatrelvir <i>in vitro</i> signalées dans chaque lignée
A7T	Émergence post-traitement	BA.1.1	2022	19
		FT.1	2023	1
		XBB.1.22	2023	1
		XBB.1.5	2023	2
A7V	Émergence post-traitement	BA.5.2.1	2022	1
A7S	Émergence post-traitement	BQ.1	2023	1
		BQ.1.1	2023	1
G15S	Essai biochimique, étude de sélection de la résistance	BA.1.1	2022	1
		BQ.1.1.1	2023	2
L30F	Émergence post-traitement	XBF	2023	1
L50F	Étude sur la sélection de la résistance	BA.2	2022	2
		BA.2.12.1	2022	1
		BA.4.6	2022	2
		CC.1	2022	1
		BA.5.2.1	2023	1
		BQ.1.5	2023	1
M82I	Émergence post-traitement	BA.5.1.24	2022	1
		BQ.1.2.3	2022	9
T135I	Essai biochimique	BQ.1	2022	1
		BA.5.1.12	2023	2
E166V	Analyse biochimique, émergence post-traitement	BA.5.2.9	2022	1
A173S	Essai biochimique, essai de culture cellulaire	BA.2	2022	1
A173T	Essai biochimique, essai de culture cellulaire	BA.4.6	2022	4
A173V	Essai biochimique, essai de culture cellulaire	XBB.1.5	2023	2
		XBB.1.9.1	2023	1
Q189K	Essai biochimique	XBB.1.5	2023	1
T196A	Émergence post-traitement	BA.2	2022	1
		BA.2.3	2022	1
		BA.4.1	2022	1
W207S	Émergence post-traitement	BA.1	2021	1
D248E	Essai biochimique	BQ.1.1	2023	3
A260T	Émergence post-traitement	FY.5	2023	1
		XBB.1.5.39	2023	2
D263E	Émergence post-traitement	BA.1.1	2022	3
A266V	Émergence post-traitement	BQ.1.1	2022	1

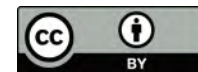
Abréviation : M<sup>pro</sup>, protéase principale



# Possibilités et leçons apprises d'une analyse rétrospective des données administratives de facturation pour comprendre le profil linguistique des contacts étroits à haut risque des cas de COVID-19 en Ontario

Andrea Chambers<sup>1\*</sup>, Mark A Cachia<sup>2</sup>, Jessica P Hopkins<sup>1,2</sup>

Cette oeuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale [Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



## Affiliations

<sup>1</sup> Santé publique Ontario, Toronto, ON

<sup>2</sup> Département des méthodes, des données probantes et de l'impact de la recherche en santé, Université McMaster, Hamilton, ON

## \*Correspondance :

[andrea.chambers@oahpp.ca](mailto:andrea.chambers@oahpp.ca)

## Résumé

**Contexte :** Lors d'une urgence de santé publique, il est essentiel d'avoir accès à des sources de données permettant d'identifier les communautés touchées de manière disproportionnée et de s'assurer que les communications en matière de santé publique répondent aux besoins des diverses populations.

**Objectif :** Étudier comment les données administratives relatives à la facturation des services d'interprétation linguistique pourraient être utilisées comme source d'information supplémentaire pour comprendre le profil linguistique des contacts étroits à haut risque des cas de COVID-19.

**Méthodes :** Une analyse descriptive rétrospective a été réalisée à partir des données administratives de facturation de l'Initiative de recherche des contacts de Santé publique Ontario, de mai 2020 à février 2022. Les données de l'Initiative de recherche des contacts ont été utilisées pour identifier les facteurs susceptibles d'avoir influencé les tendances des demandes d'interprétation linguistique. Les tendances ont été comparées aux profils linguistiques des communautés à l'aide des données du recensement canadien de 2021.

**Résultats :** Les interprètes ont répondu à 2 604 demandes en 38 518 minutes d'interprétation et ont fourni des informations dans 50 langues différentes. Les cinq langues les plus demandées sont le français, l'arabe, l'espagnol, le pendjabi et le mandarin. Cinq périodes distinctes ont été identifiées pour la prédominance de différentes langues, notamment l'espagnol au printemps/été 2020, le français à l'été/automne 2020 et l'arabe au printemps 2021. Dans l'ensemble, ces tendances correspondent au profil linguistique des unités de santé qui ont présenté le plus grand nombre de demandes.

**Conclusion :** Les agences de santé publique pourraient tirer profit de l'utilisation des sources de données secondaires existantes pour comprendre les besoins de leurs communautés en matière d'interprétation linguistique. Cette étude a également montré comment les sources de données existantes pouvaient être utilisées pour aider à évaluer comment les communautés sont affectées de manière disproportionnée par les urgences de santé publique et comment cela peut évoluer dans le temps.

**Citation proposée :** Chambers A, Cachia MA, Hopkins JP. Possibilités et leçons apprises d'une analyse rétrospective des données administratives de facturation pour comprendre le profil linguistique des contacts étroits à haut risque des cas de COVID-19 en Ontario. *Relevé des maladies transmissibles au Canada* 2024; 50(10):410–5. <https://doi.org/10.14745/ccdr.v50i10a06f>

**Mots-clés :** recherche des contacts, COVID-19, SRAS-CoV-2, concordance des langues, pandémie



## Introduction

La gestion des cas et des contacts est une approche fondamentale de la santé publique pour contrôler la propagation des maladies infectieuses. La gestion des cas et des contacts a été une priorité importante pour de nombreuses administrations au cours des premières phases de la pandémie de COVID-19 (1). La recherche des contacts consiste à identifier les personnes (« contacts ») susceptibles d'avoir été exposées au SRAS-CoV-2 pendant leur période de contagiosité. Les agences de santé publique communiquent ensuite avec les contacts à haut risque pour les informer de l'exposition et leur fournir des informations sur les tests, les exigences en matière d'isolement et les mesures de soutien. Pour que la gestion des dossiers et des contacts soit efficace et équitable, les informations et le soutien doivent être fournis dans la langue de préférence de la communauté (2–4).

Les données socio-économiques recueillies au début de la pandémie de COVID-19 en Ontario ont permis de décrire comment certaines communautés étaient touchées de manière disproportionnée et les premiers résultats ont souligné l'importance d'examiner les capacités linguistiques (5,6). En Ontario, environ 16 % de la population parle principalement une langue non officielle à la maison (7). Une analyse des schémas de dépistage et des résultats des tests au début de la pandémie a révélé que le manque de compétences linguistiques en anglais ou en français était associé à un taux de dépistage plus faible, mais à un pourcentage de résultat positif plus élevé chez les nouveaux arrivants et les réfugiés adultes récents en Ontario (6).

La collecte de données socio-économiques au niveau individuel auprès des cas de COVID-19 en Ontario n'a pas été étendue à la collecte d'informations auprès des contacts étroits à haut risque des cas de COVID-19. Nous considérons qu'il s'agit d'une lacune, car les effets disproportionnés de la pandémie s'étendent à d'autres résultats et expériences, y compris les effets sur la santé mentale et les conséquences financières des périodes d'isolement multiples et prolongées associées à l'identification d'un contact étroit à haut risque (8). En outre, les efforts de collecte de données primaires ont pris beaucoup de temps et plusieurs facteurs ont eu un impact sur l'exhaustivité, la précision et la durabilité des données (9).

Étant donné les lacunes dans la compréhension de la manière dont les services d'interprétation linguistique ont été utilisés parmi les contacts à haut risque pendant la pandémie de COVID-19, cette étude visait à 1) décrire les étapes utilisées pour exploiter les sources de données secondaires afin de comprendre le profil linguistique des contacts étroits à haut risque et 2) décrire comment ce type d'analyse peut aider à enquêter sur les impacts disproportionnés de la pandémie de COVID-19.

## Méthodes

### Contexte

Cette étude s'est appuyée sur les données de l'Initiative de recherche des contacts dans le cadre de la lutte contre la COVID-19 de Santé publique Ontario (l'Initiative). Entre avril 2020 et février 2022, les 34 Bureaux de santé publique (BSP) locaux de l'Ontario pouvaient utiliser l'Initiative pour aider à gérer le volume de travail associé à la notification des contacts.

Les organismes gouvernementaux provinciaux et fédéraux ont apporté leur soutien pour les appels téléphoniques initiaux et de suivi aux contacts proches à haut risque des cas confirmés ou probables de COVID-19 (10). Si un contact a besoin de services d'interprétation ou demande si des services sont disponibles, l'interviewer appelle le prestataire de services d'interprétation pour fournir une interprétation simultanée dans la langue préférée du contact. La façon dont ce programme a été élaboré et utilisé par les BSP locaux de l'Ontario est décrite plus en détail dans une publication distincte (10).

Nous décrivons ci-dessous le processus en quatre étapes utilisé pour effectuer une analyse rétrospective descriptive des sources de données secondaires et une analyse visuelle des tendances afin de décrire le profil linguistique des contacts à haut risque.

### Étape 1 : Analyser les données des services d'interprétation linguistique

Nous avons obtenu du fournisseur de services d'interprétation les données relatives à la facturation administrative entre le 4 mai 2020 (première date de facturation) et le 25 février 2022 (dernier jour d'activité et date de facturation possible). Les données de facturation comprenaient une liste de lignes reflétant les demandes d'interprétation, la langue demandée et la durée de l'appel, sans données manquantes pour les variables d'intérêt. Nous avons calculé la fréquence des entretiens avec les services d'interprétation, le temps d'interprétation total cumulé en minutes, le temps d'interprétation médian et l'écart interquartile (EI) pour chaque langue et pour l'ensemble. Une analyse visuelle des tendances temporelles a été utilisée pour identifier les changements dans la prédominance des langues.

### Étape 2 : Identifier les facteurs susceptibles d'influencer les tendances des demandes d'interprétation linguistique

Les données de l'Initiative ont été utilisées pour examiner les tendances dans le temps du volume de contacts à haut risque, indépendamment des demandes de traduction, soumis au programme. Nous avons décrit les changements intervenus au fil du temps dans les unités de santé qui soumettaient la majorité des contacts à l'Initiative.



### Étape 3 : Comparer les tendances avec les données de recensement spécifiques à la région

À des fins de comparaison, les données du recensement canadien de 2021 ont été extraites pour résumer les informations sur les langues primaires les plus souvent parlées à la maison en Ontario et dans les régions soutenues par les 34 BSP de l'Ontario (11). Plus précisément, nous nous sommes concentrés sur le nombre de réponses uniques (i.e., le nombre de personnes qui n'ont donné qu'une seule langue) pour la langue parlée le plus souvent à la maison.

### Étape 4 : Déterminer les tendances et les divergences

Après avoir réalisé les étapes 1 à 3, des comparaisons ont été effectuées entre les sources de données. Deux questions principales ont permis d'identifier des tendances :

- Les langues les plus demandées pour l'interprétation correspondent-elles aux profils linguistiques (d'après le recensement de 2021) des régions qui soumettent le plus de demandes au programme?
- Les changements dans les principales langues demandées au fil du temps correspondent-ils à des changements dans les BSP locaux qui soumettaient un volume élevé de contacts?

## Résultats

Il y a eu 972 625 appels à des contacts à haut risque sur 21 mois (du 14 mai 2020 au 7 février 2022) et moins de 1 % des appels ont nécessité une aide à l'interprétation linguistique. Les interprètes ont répondu à 2 604 demandes, totalisant 38 518 minutes d'interprétation (**tableau 1**). Au total, 50 langues différentes ont été demandées (**tableau 1**). Pour l'ensemble de la période d'observation, les cinq premières langues étaient le français, l'arabe, l'espagnol, le pendjabi et le mandarin, représentant 69,2 % de l'ensemble des minutes d'interprétation. Parmi les cinq langues les plus demandées, le temps d'interprétation médian varie de 7 minutes (français) à 13,5 minutes (arabe), avec EI allant de 4 minutes (français) à 25 minutes (arabe).

Nous avons constaté que l'évolution globale des minutes d'interprétation linguistique correspondait à l'évolution du volume de contacts soumis à l'Initiative, à quelques exceptions près (**figure 1**). Par exemple, il y a eu des périodes où le nombre de minutes d'interprétation était élevé par rapport aux contacts soumis, y compris la période de janvier à juillet 2021.

**Tableau 1 : Demandes d'interprétation linguistique lors d'appels téléphoniques avec des contacts à haut risque de cas de COVID-19 soutenus par l'Initiative de recherche des contacts de Santé publique Ontario, du 14 mai 2020 au 17 février 2022**

Langue	Nombre d'entrevues	Minutes cumulées	Médiane (EI)
Akan	2	15	7,5 (6,8–8,3)
Albanais	14	222	8,0 (4,3–16,8)
Amharique	3	43	16,0 (9,5–20,0)
Arabe	370	6 642	13,5 (7,0–25,0)
Bengali	3	49	20,0 (10,5–24,0)
Cantonais	73	1 166	13,0 (5,0–23,0)
Croate	4	78	22,0 (12,3–29,3)
Tchèque	2	43	21,5 (20,8–22,3)
Dari	11	213	19,0 (11,0–23,0)
Estonien	1	5	s.o.
Farsi	41	528	8,0 (5,0–17,0)
Français	803	9 203	7,0 (4,0–16,0)
Allemand	30	175	6,0 (4,0–7,8)
Grec	4	80	20,5 (9,3–31,3)
Gujarati	2	8	s.o.
Hindi	53	768	10,0 (4,0–20,0)
Hongrois	9	132	7,0 (5,0–15,0)
Indonésien	2	54	27,0 (22,5–31,5)
Italien	27	322	10,0 (6,0–15,5)
Japonais	3	21	5,0 (5,0–8,0)
Karen	2	53	26,5 (19,3–33,8)
Khmer	1	18	s.o.
Coréen	24	456	15,5 (6,3–31,3)
Laotien	2	13	6,5 (4,8–8,3)
Mandarin	133	2 146	9,0 (5,0–20,0)
Népalais	5	90	18,0 (15,0–21,0)
Pashto	1	11	s.o.
Polonais	25	497	20,0 (10,0–24,0)
Portugais	51	968	16,0 (7,5–25,5)
Pendjabi	221	3 657	10,0 (5,0–22,0)
Rohingya	3	15	2 (1,5–7,0)
Roumain	1	69	s.o.
Russe	10	167	14 (5,0–19,5)
Serbe	12	221	15 (11,3–25,0)
Shanghaien	1	10	s.o.
Somali	27	379	9,0 (5,0–22,0)
Sorani	3	14	5 (4,0–5,5)
Espagnol	316	5 009	13 (5,0–23,0)
Arabe soudanais	2	53	26,5 (18,3–34,8)
Swahili	5	35	4,0 (4,0–12,0)



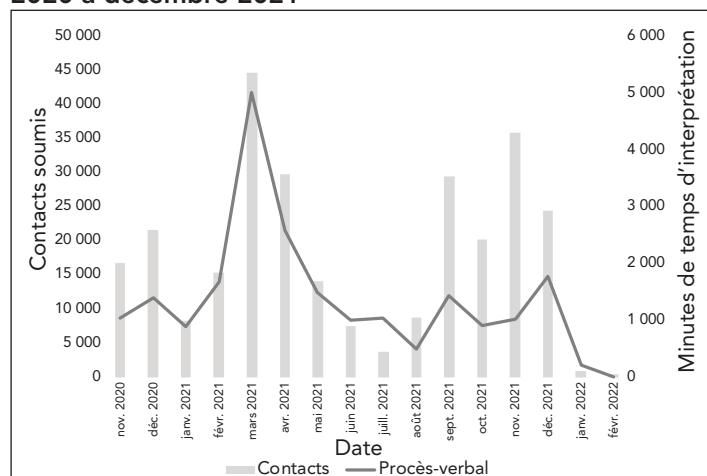


**Tableau 1 : Demandes d'interprétation linguistique lors d'appels téléphoniques avec des contacts à haut risque de cas de COVID-19 soutenus par l'Initiative de recherche des contacts de Santé publique Ontario, du 14 mai 2020 au 17 février 2022 (suite)**

Langue	Nombre d'entretiens	Minutes cumulées	Médiane (EI)
Tagalog	11	165	6,0 (5,0–24,0)
Taïwanais	1	5	s.o.
Tamoul	62	915	9,0 (5,0–23,0)
Telugu	2	9	4,5 (4,3–4,8)
Thaïlande	16	409	17,0 (13,8–24,5)
Tigrigna/Tigrinya	42	810	12,5 (7,0–25,8)
Turc	14	168	12,5 (5,3–14,8)
Ukrainien	10	163	16,0 (11,8–18,3)
Urdu	38	434	7,0 (4,0–14,8)
Vietnamien	106	1 792	12,5 (4,0–23,0)
Total	2 604	38 518	10,0 (5,0–20,0)

Abréviations : EI, intervalle interquartile; s.o., sans objet

**Figure 1 : Contacts à haut risque soumis à l'Initiative de recherche des contacts dans le cadre de la lutte contre la COVID-19 de Santé publique Ontario et demandes d'interprétation linguistique (en minutes), novembre 2020 à décembre 2021**

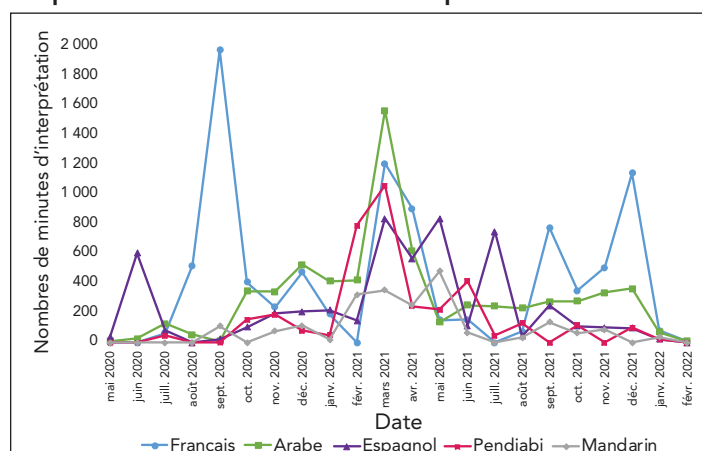


Nous avons examiné les tendances temporelles afin d'évaluer l'évolution des langues les plus demandées pour les services d'interprétation au cours de la période d'observation. Nous avons déterminé quatre périodes d'intérêt pour faire l'objet d'un examen plus approfondi.

**Observation 1 :** En septembre 2020, les demandes d'interprétation en français ont augmenté (figure 2). Les BSP locaux suivants ont soumis environ 94 % des contacts à l'Initiative au cours de ce mois (nombre de contacts) : Ottawa (n = 1 204), Halton (n = 710), Durham (n = 666), York (n = 509) et Niagara

(n = 346) (tableau 1) (données complémentaires disponibles auprès de l'auteur correspondant). Selon le recensement canadien de 2021, le français était la langue autre que l'anglais la plus souvent parlée à la maison à Ottawa, représentant environ 40 % de toutes les langues autres que l'anglais déclarées (données supplémentaires disponibles auprès de l'auteur correspondant).

**Figure 2 : Minutes d'interprétation pour les cinq langues les plus demandées au cours de la période étudiée**



**Observation 2 :** L'arabe était la langue la plus demandée pour l'interprétation entre novembre 2020 et mars 2021 (figure 2). Les BSP suivants ont soumis environ 60 % des contacts en mars 2021 (nombre de contacts) : Durham (n = 6 325), Peel (n = 5 804), Sudbury & Districts (n = 4 890), Halton (n = 4 059), Hamilton (n = 2 657) et Niagara (n = 2 452) (données complémentaires disponibles auprès de l'auteur correspondant). Peel avait le pourcentage le plus élevé de personnes déclarant une langue non officielle parlée à la maison (33 %) selon le recensement de 2021 (données supplémentaires disponibles auprès de l'auteur correspondant). Le pendjabi était la langue la plus couramment parlée à la maison dans cette région (32 %), l'arabe arrivant en troisième position (5,3 %) (données complémentaires disponibles auprès de l'auteur correspondant).

**Observation 3 :** Au début du printemps 2020 (mai 2020) et entre mars et juillet 2021, on a observé une augmentation des demandes d'interprétation linguistique pour l'espagnol (figure 2), cette langue devenant prédominante au cours de la période printemps-été, lorsque les BSP de Waterloo, Peel, Halton et Grey Bruce ont continué à soumettre des volumes élevés de contacts (données complémentaires disponibles auprès de l'auteur correspondant). Les régions de Halton et de Waterloo ont également soumis un grand nombre de contacts en mai 2020 (données supplémentaires disponibles auprès de l'auteur correspondant). Nous avons noté que l'espagnol ne figurait pas parmi les trois langues non officielles les plus parlées à la maison dans ces régions, selon le recensement de 2021.



**Observation 4 :** Au cours des derniers mois du programme (septembre 2021 à décembre 2021), le français est devenu la principale langue demandée pour l'interprétation (figure 2). Ceci pourrait être attribué à l'augmentation soudaine des soumissions provenant de l'Est de l'Ontario et de Sudbury & Districts (données supplémentaires disponibles auprès de l'auteur correspondant). Ces BSP ont une grande proportion de la population qui parle le plus souvent le français à la maison (données complémentaires disponibles auprès de l'auteur correspondant). Les Bureaux de santé publique qui ont soumis un grand nombre de contacts au cours de ces quatre mois sont les suivantes (nombre de contacts) : Durham (n = 18 146), Waterloo (n = 15 150), Niagara (n = 12 363), Sudbury & Districts (n = 8 236), Peel (n = 6 437) et l'Est de l'Ontario (n = 6 159) (données complémentaires disponibles auprès de l'auteur correspondant).

## Discussion

Les interprètes ont fourni plus de 38 500 minutes de services d'interprétation dans 50 langues pour l'Initiative. Certains changements dans la prédominance des langues peuvent s'expliquer par les changements dans les BSP locaux qui soumettaient un grand nombre de contacts à l'initiative et les profils linguistiques associés de ces communautés.

Il y a eu deux périodes au cours desquelles les tendances des demandes d'interprétation linguistique n'ont pas pu être expliquées en examinant les unités de santé à l'origine des demandes et les profils linguistiques de leur communauté. La prédominance des demandes d'interprétation en arabe est un résultat intéressant qui pourrait représenter l'impact disproportionné de la pandémie de COVID-19 sur les communautés arabophones. Cette observation est cohérente avec les résultats d'une analyse des données raciales collectées par les BSP de l'Ontario, où les communautés du Moyen-Orient présentaient des taux bruts d'infection par la COVID-19 par habitant disproportionnellement élevés (9).

L'augmentation des demandes d'interprétation en espagnol est un autre résultat intéressant, car l'espagnol ne figure pas parmi les trois langues non officielles les plus souvent parlées à la maison dans les régions des unités de santé à l'origine des demandes. Cette observation est conforme aux résultats de l'analyse des données raciales recueillies par les BSP de l'Ontario, où les communautés latino-américaines de l'Ontario ont connu les taux bruts d'infection par la COVID-19 les plus élevés par habitant en Ontario (9). En l'absence de collecte systématique de données fondées sur la race, le manque de concordance entre les demandes d'interprétation linguistique et le profil linguistique d'une communauté pourrait donner lieu à une enquête plus approfondie afin d'identifier d'éventuels impacts disproportionnés de la maladie auxquels il conviendrait de remédier.

Nos travaux montrent qu'il existe une extrême variabilité entre les durées moyennes des entretiens d'interprétation. L'interprétation est plus qu'une traduction directe. Il est nécessaire d'intégrer les contextes culturels et les caractéristiques uniques de la langue cible dans les scripts rédigés en anglais. Nous pensons qu'il s'agit d'un domaine d'étude important pour l'avenir, avec des possibilités de continuer à développer des travaux visant à améliorer la technologie et la formation pour une communication efficace médiée par un interprète.

## Points forts et limites

Les principaux points forts de cette étude sont l'utilisation inédite de données administratives pour comprendre les besoins en communication dans le domaine de la santé publique et l'exhaustivité de l'ensemble des données couvrant toute la durée du programme. Les données disponibles pour cette analyse exploratoire présentent d'importantes limites et mises en garde dont nous avons pris note. Les entretiens individuels ont pu concerner des appels à des ménages comprenant une ou plusieurs personnes ou un intermédiaire (e.g., un parent pour un enfant); nous n'avons donc pas pu identifier le nombre de contacts uniques.

Il s'agit également d'une étude descriptive exploratoire dont les limites sont liées à la possibilité de contrôler les facteurs de confusion potentiels. Les contacts soutenus par l'Initiative sont un sous-ensemble de contacts à haut risque en Ontario qui ont été soumis par les BSP sur la base des critères du programme, qui ont changé au fil du temps en réponse aux besoins des BSP et aux orientations de la politique provinciale. L'image des besoins en interprétation sera moins précise pendant les périodes où le volume de cas de COVID-19 était élevé, lorsque certaines activités de gestion des cas et des contacts ont été modifiées pour donner la priorité à d'autres activités de réponse à la COVID-19.

L'utilisation des données de facturation administrative pour les demandes de services d'interprétation auprès d'un fournisseur externe peut ne pas tenir compte de tous les besoins en matière d'interprétation linguistique. Le besoin de services d'interprétation n'a pas toujours été demandé par le contact ou reconnu par l'interviewer. L'efficacité de la formation sur l'accès aux services d'interprétation et la cohérence avec laquelle ces services ont été recommandés par les interviewers n'ont pas été évaluées. Il est important de mieux comprendre les obstacles à une communication efficace et d'autres facteurs, y compris les préférences culturelles, afin de continuer à améliorer les services linguistiques et la diffusion globale des informations de santé publique.

## Conclusion

Les agences de santé publique pourraient tirer profit de l'utilisation des sources de données secondaires existantes pour comprendre les besoins de leurs communautés en matière



d'interprétation linguistique. Cette étude a également montré comment les sources de données existantes pouvaient être utilisées pour aider à évaluer comment les communautés sont affectées de manière disproportionnée par les urgences de santé publique.

### Déclaration des auteurs

A. C. — Méthodologie, analyse formelle, interprétation, rédaction de la version originale, rédaction-révision et édition  
M. A. C. — Méthodologie, interprétation, rédaction-révision et édition

J. P. H. — Conceptualisation, méthodologie, interprétation, rédaction-révision et édition

Le contenu de cet article et les opinions qui y sont exprimées n'engagent que les auteurs et ne reflètent pas nécessairement ceux du gouvernement du Canada.

### Intérêts concurrents

Aucun.

### Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier Justin Thielman et Celina Degano pour leur soutien lors de l'analyse et pour avoir fourni des informations sur l'Initiative de recherche des contacts.

### Financement

Ce travail a été soutenu par Santé publique Ontario.

### Références

1. Organisation mondiale de la Santé. Recherche des contacts dans le cadre de la COVID-19 : orientations provisoires, 1<sup>er</sup> février 2021. Genève, CH : OMS; 2021. [Consulté le 6 août 2024]. <https://iris.who.int/handle/10665/339599>
2. Maleki P, Al Mudaris M, Oo KK, Dawson-Hahn E. Training contact tracers for populations with limited English proficiency during the COVID-19 pandemic. *Am J Public Health* 2021;111(1):20–4. DOI PubMed
3. Lu L, Anderson B, Ha R, D'Agostino A, Rudman SL, Ouyang D, Ho DE. A language-matching model to improve equity and efficiency of COVID-19 contact tracing. *Proc Natl Acad Sci* 2021;118(43):e2109443118. DOI PubMed
4. Eliaz A, Blair AH, Chen YH, Fernandez A, Ernst A, Mirjahangir J, Celentano J, Sachdev D, Enanoria W, Reid MJA. Evaluating the impact of language concordance on coronavirus disease 2019 contact tracing outcomes among Spanish-speaking adults in San Francisco between June and November 2020. *Open Forum Infect Dis* 2022;9(1):ofab612. DOI PubMed
5. Ariste R, di Matteo L. Non-Official Language Concordance in Urban Canadian Medical Practice: Implications for Care during the COVID-19 Pandemic. *Healthc Policy* 2021;16(4):84–96. DOI PubMed
6. Guttman A, Gandhi S, Wanigaratne S, Lu H, Ferriera-Legere LE, Paul J, Gozdyra P, Campbell T, Chung H, Fung K, Chen B, Kwong JC, Rosella L, Shah BR, Saunders N, Paterson JM, Bronskill SE, Azimae M, Vermeulen MJ, Schull MJ. COVID-19 in Immigrants, Refugees and Other Newcomers in Ontario: Characteristics of Those Tested and Those Confirmed Positive, as of June 13, 2020. *ICES*; 2020. [Consulté le 6 août 2024]. <https://www.ices.on.ca/Publications/Atlases-and-Reports/2020/COVID-19-in-Immigrants-Refugees-and-Other-Newcomers-in-Ontario>
7. Statistique Canada. Alors que le français et l'anglais demeurent les principales langues parlées au Canada, la diversité linguistique continue de s'accroître au pays. Ottawa, ON : StatCan; 2022. [Consulté le 6 août 2024]. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/daily-quotidien/220817/dq220817a-fra.htm>
8. Rajkumar E, Rajan AM, Daniel M, Lakshmi R, John R, George AJ, Abraham J, Varghese J. The psychological impact of quarantine due to COVID-19: A systematic review of risk, protective factors and interventions using socio-ecological model framework. *Heliyon* 2022;8(6):e09765. DOI PubMed
9. McKenzie K, Dube S, Petersen S. Tracking COVID-19 through race-based data. Toronto, ON: Wellesley Institute & Ontario Health; 2021. [Consulté le 6 août 2024]. [https://www.wellesleyinstitute.com/wp-content/uploads/2021/08/Tracking-COVID-19-Through-Race-Based-Data\\_eng.pdf](https://www.wellesleyinstitute.com/wp-content/uploads/2021/08/Tracking-COVID-19-Through-Race-Based-Data_eng.pdf)
10. Chambers A, Quirk J, MacIntyre EA, Bodkin A, Hanson H. Lessons learned from implementing a surge capacity support program for COVID-19 contact management in Ontario. *Can J Public Health* 2023;114(4):555–62. DOI PubMed
11. Statistique Canada. Profil du recensement, Recensement de la population de 2021. Ottawa, ON : StatCan; 2022. [Consulté le 6 août 2024]. <https://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2021/dp-pd/prof/index.cfm?Lang=F>

# RMTC

## RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

Agence de la santé publique du Canada  
130, chemin Colonnade  
Indice de l'adresse 6503A  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9  
[ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca](mailto:ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca)

Promouvoir et protéger la santé des Canadiens au moyen du leadership, de partenariats, de l'innovation et de la prise de mesures dans le domaine de la santé publique.

Agence de la santé publique du Canada

Publication autorisée par la ministre de la Santé.

© Cette œuvre est mise à la disposition selon les termes de la licence internationale [Creative Commons Attribution 4.0](#)

On peut aussi consulter cette publication en ligne :  
<https://www.canada.ca/rmtc>

Also available in English under the title:  
**Canada Communicable Disease Report**