

Utilisation de la vaccination durant la grossesse pour prévenir l'infection grave par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons dans le programme québécois d'immunisation

AVIS ET RECOMMANDATIONS

MAI 2024

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

AVIS SCIENTIFIQUE

AUTEURS ET AUTRICES

Comité sur l'immunisation du Québec

Jesse Papenburg, spécialiste en infectiologie pédiatrique et microbiologiste médical
Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill

Étienne Racine, médecin-conseil
Radhouene Doggui, conseiller scientifique spécialisé
Direction des risques biologiques

Maude Paquette, microbiologiste infectiologue
Laboratoire de santé publique

Alex-Ane Mathieu, médecin-conseil
Centre intégré de santé et des services sociaux de la Montérégie-Centre

Rodica Gilca, médecin-conseil
Nicholas Brousseau, médecin-conseil
Direction des risques biologiques

RÉVISION

Noémie Savard, médecin-conseil
Direction des risques biologiques

François Boucher, pédiatre infectiologue retraité
Centre Mère-enfant soleil du Centre hospitalier universitaire de Québec

RELECTURE

Karl Forest-Bérard, conseiller scientifique
Secrétariat général, affaires publiques, communication et transfert des connaissances

Les réviseur(e)s ont été convié(e)s à apporter des commentaires sur la version préfinale de ce document et en conséquence, n'en ont pas révisé ni endossé le contenu final.

Les auteur(-trice)s ainsi que les membres du comité scientifique et les réviseur(-euse)s ont dûment rempli leurs déclarations d'intérêts et aucune situation à risque de conflits d'intérêts réels, apparents ou potentiels n'a été relevée.

MISE EN PAGE

Marie-France Richard, agente administrative
Direction des risques biologiques

Ce document est disponible intégralement en format électronique (PDF) sur le site Web de l'Institut national de santé publique du Québec au : <http://www.inspq.qc.ca>.

Les reproductions à des fins d'étude privée ou de recherche sont autorisées en vertu de l'article 29 de la Loi sur le droit d'auteur. Toute autre utilisation doit faire l'objet d'une autorisation du gouvernement du Québec qui détient les droits exclusifs de propriété intellectuelle sur ce document. Cette autorisation peut être obtenue en formulant une demande au guichet central du Service de la gestion des droits d'auteur des Publications du Québec à l'aide d'un formulaire en ligne accessible à l'adresse suivante : <http://www.droitauteur.gouv.qc.ca/autorisation.php>, ou en écrivant un courriel à : droit.auteur@cspq.gouv.qc.ca.

Les données contenues dans le document peuvent être citées, à condition d'en mentionner la source.

Dépôt légal – 3^e trimestre 2024
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
ISBN : 978-2-550-98101-5 (PDF)

© Gouvernement du Québec (2024)

Comité sur l'immunisation du Québec

MEMBRES ACTIFS

Sapha Barkati
Centre universitaire de santé McGill

Julie Bestman-Smith
Centre hospitalier universitaire de Québec, Hôpital de l'Enfant Jésus

Nicholas Brousseau

Rodica Gilca

Philippe De Wals

Marilou Kiely

Étienne Racine

Chantal Sauvageau

Direction des risques biologiques, Institut national de santé publique du Québec

Michaël Desjardins

Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Jesse Papenburg

Hôpital de Montréal pour enfants, Centre universitaire de santé McGill

Caroline Quach-Thanh, présidente

Bruce Tapiéro

Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

MEMBRES DE LIAISON

Dominique Biron

Représentante de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec

Ngoc Yen Giang Bui

Représentante du Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs

Hélène Gagné

Représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses

Catherine Guimond

Représentante du Réseau des responsables en immunisation

Alain Jutras

Représentant des directeurs de vaccination

Monique Landry

Représentante du Groupe sur l'acte vaccinal du ministère de la Santé et des Services sociaux (GAV)

Marc Lebel

Représentant de l'Association des pédiatres du Québec

Benoît Morin

Représentant de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires

Lina Perron

Représentante de la Direction de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses

Ministère de la Santé et des Services sociaux

Annie Payette

Représentante de la Direction des opérations, de la vaccination et du dépistage

Ministère de la Santé et des Services sociaux

Eveline Toth

Représentante de la Direction générale adjointe de la protection de la santé publique

Ministère de la Santé et des Services sociaux

MEMBRES D'OFFICE

Brigitte Paquette

Patricia Hudson

Direction des risques biologiques

Judith Fafard

Laboratoire de santé publique du Québec

AVANT-PROPOS

L'Institut national de santé publique du Québec est le centre d'expertise et de référence en matière de santé publique au Québec. Sa mission est de soutenir le ministre de la Santé et des Services sociaux dans sa mission de santé publique. L'Institut a également comme mission, dans la mesure déterminée par le mandat que lui confie le ministre, de soutenir Santé Québec, la Régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik, le Conseil cri de la santé et des services sociaux de la Baie James et les établissements, dans l'exercice de leur mission de santé publique.

La collection *Avis et recommandations* rassemble sous une même bannière une variété de productions scientifiques qui apprécient les meilleures connaissances scientifiques disponibles et y ajoutent une analyse contextualisée recourant à divers critères et à des délibérations pour formuler des recommandations.

Le présent avis scientifique porte sur la prévention des infections causées par le virus respiratoire syncytial (VRS). Il se penche sur l'utilisation d'un vaccin pouvant être administré durant la grossesse (RSVpreF) pour la prévention des infections graves causées par le VRS chez les nourrissons. Ce vaccin a été autorisé le 4 janvier 2024 au Canada.

Cet avis a été élaboré par le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) à la suite d'une demande du ministère de la Santé et des Services sociaux. Il s'adresse principalement au ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, de même qu'aux professionnels et gestionnaires des équipes de vaccination et de santé périnatale.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURE	V
LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES	VI
FAITS SAILLANTS	1
1 CONTEXTE	2
2 HISTORIQUE	3
3 FARDEAU LIÉ AU VRS CHEZ LES JEUNES ENFANTS	5
3.1 Infections par le VRS	5
3.2 Consultations	5
3.3 Hospitalisations.....	6
3.4 Séquelles et décès.....	7
3.5 Autres impacts.....	8
4 PRODUITS D'IMMUNISATION HOMOLOGUÉS	9
4.1 Immunogénicité.....	9
4.1.1 Nirsévimab (50 mg ou 100 mg)	9
4.1.2 Vaccin RSVpreF (120 µg ou 240 µg).....	9
4.2 Efficacité potentielle	10
4.2.1 Anticorps monoclonal infantile (nirsévimab)	10
4.2.2 Vaccin RSVpreF.....	12
4.3 Innocuité.....	15
4.3.1 Nirsévimab (50 mg ou 100 mg)	15
4.3.2 Vaccin RSVpreF (120 µg ou 240 µg pour Pfizer).....	16
5 CONSIDÉRATIONS DE COÛT-EFFICACITÉ	19
6 AUTRES ÉTUDES SUR LE COÛT-EFFICACITÉ DU NIRSEVIMAB ET DU RSVREF	24
7 STRATÉGIES POSSIBLES D'IMMUNISATION	25
8 CONSIDÉRATIONS D'ACCEPTABILITÉ	29
9 CONSIDÉRATIONS DE FAISABILITÉ	31
10 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	32
11 CONFORMITÉ AVEC LE CANADA ET D'AUTRES PAYS	33
12 CAPACITÉ D'ÉVALUATION ET QUESTIONS POUR DES RECHERCHES FUTURES	34

13 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS	35
14 RÉFÉRENCES.....	37
ANNEXE 1 ANALYSES DE SENSIBILITÉ RELATIVES AUX CONSIDÉRATIONS DE COÛT-EFFICACITÉ.....	46
ANNEXE 2 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES CONCERNANT L'INNOCUITÉ DU NIRSÉVIMAB.....	48
ANNEXE 3 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES CONCERNANT LE PALIVIZUMAB	49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Effacité absolue du nirsévimab et du vaccin RSVPreF contre différentes issues de santé (primaires et secondaires) dues au VRS chez les enfants.....	13
Tableau 2	Scénarios d'immunisation modélisés.....	21
Tableau 3	Résultats de l'analyse économique pour les six principaux scénarios modélisés.....	22
Tableau 4	Principaux avantages et inconvénients potentiels des stratégies potentielles d'immunisation pour prévenir l'infection grave par le VRS chez les nourrissons.....	28
Tableau 5	Analyse de sensibilité sur l'âge maximal d'éligibilité au nirsévimab lors d'une campagne de rattrapage en début de saison. Scénario de base : âge maximal = 8 mois; analyse de sensibilité : âge maximal = 6 mois.....	46
Tableau 6	Analyse de sensibilité sur la couverture attendue pour le RSVpreF. Scénario de base : couverture attendue = 50 %; analyse de sensibilité : couverture attendue = 25 %.....	47
Tableau 7	Utilisation du palivizumab au Québec, par critère d'admissibilité, 2021-22 et 2022-23.....	49

LISTE DES SIGLES ET ACRONYMES

CESP	Comité d'éthique en santé publique
CIQ	Comité sur l'immunisation du Québec
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GSK	GlaxoSmithKline
IC	Intervalle de confiance
ICER	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IRA	Infection respiratoire aiguë
IVRI	Infections des voies respiratoires inférieures
IVRI-AM	infection des voies respiratoires inférieures nécessitant une assistance médicale
MCI	Manifestations cliniques indésirables
NNV	Nombre nécessaire à vacciner
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
RC	Rapport de cote
RR	Risque relatif
VRS	Virus respiratoire syncytial

FAITS SAILLANTS

- Un vaccin à administrer durant la grossesse (RSVpreF) pour la prévention des infections graves causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons a été autorisé le 4 janvier 2024 au Canada. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a demandé au Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) d'émettre un avis concernant la stratégie optimale pour son utilisation.
- Le VRS est la cause la plus importante d'infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) et de ses complications chez les enfants de moins d'un an. Le pic d'incidence d'hospitalisations et de consultations médicales causées par le VRS est dans les premiers mois de vie. Environ 80 % des hospitalisations dues au VRS chez les nourrissons ne sont associées à aucun facteur de risque connu.
- Les données probantes démontrent que le RSVpreF a une efficacité vaccinale d'environ 50-60 % pour prévenir les IVRI nécessitant une assistance médicale secondaires au VRS et les hospitalisations dues au VRS durant les six premiers mois de vie.
- Le vaccin RSVpreF a été approuvé par Santé Canada pour une administration entre 32 et 36 semaines de gestation, afin de mitiger un signal possible et non confirmé d'augmentation du risque de prématurité identifié dans les études de phase 3. Aucun risque de prématurité associé à l'utilisation de ce vaccin n'a été mis en évidence dans les pays à revenu élevé comme le Canada.
- L'autre nouvelle stratégie d'immunisation autorisée, le nirsévimab, un anticorps monoclonal donné aux nourrissons, offre vraisemblablement une protection plus élevée et de plus longue durée que le RSVpreF. Le nirsévimab a fait l'objet d'une évaluation par l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Toutefois, l'issue de la recommandation et la disponibilité du produit au Québec pour la saison 2024-2025 sont encore incertaines au moment de la rédaction du présent avis.
- Advenant que le nirsévimab ne soit pas disponible en 2024-2025 ou qu'il ne soit recommandé qu'aux nourrissons à haut risque d'infection grave au VRS, le CIQ recommanderait un programme public de vaccination saisonnière des personnes enceintes avec le RSVpreF, compte tenu du fardeau majeur que ce virus exerce chez les nouveau-nés et le système de santé pédiatrique au Québec.
- Cette recommandation s'applique à la saison 2024-2025 seulement. Elle pourrait être revue à la lueur des nouvelles données sur le RSVpreF et selon la disponibilité et les indications d'utilisation du nirsévimab pour les saisons subséquentes.

1 CONTEXTE

Le virus respiratoire syncytial (VRS) représente la cause la plus importante d'infection des voies respiratoires inférieures (IVRI) chez les nourrissons et les jeunes enfants. Il entraîne chaque année de nombreuses hospitalisations pour bronchiolite et/ou pneumonie, incluant des séjours aux unités de soins intensifs. À l'heure actuelle, aucun agent thérapeutique n'est recommandé pour traiter les infections par le VRS dans cette population¹. Une immunoprophylaxie mensuelle avec le palivizumab (Synagis®, AstraZeneca) est présentement offerte durant la saison du VRS aux enfants les plus à risque de développer une infection grave².

De nouveaux produits immunisants contre le VRS ont cependant été commercialisés au cours de la dernière année. C'est notamment le cas du nirsévimab (Beyfortus™, Sanofi Pasteur – AstraZeneca), un anticorps monoclonal pouvant être administré en une seule injection intramusculaire par saison³. Le nirsévimab a été approuvé par Santé Canada en avril 2023 pour la prévention des IVRI causées par le VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons pendant leur première saison de VRS, ainsi que chez les enfants de 24 mois ou moins à risque de maladie grave pendant leur deuxième saison de VRS⁴. Un vaccin bivalent sous-unitaire recombinant non adjuvanté appelé RSVpreF (ABRYSVO™, Pfizer), destiné à protéger les nourrissons via le transfert transplacentaire des anticorps issus de l'immunisation active durant la grossesse⁵, a également reçu l'approbation de Santé Canada en janvier 2024.

C'est dans ce contexte que le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a invité le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) à émettre un avis sur l'utilisation du vaccin RSVpreF. Cependant, compte tenu de la disponibilité du nirsévimab et de l'aspect complémentaire de ces produits immunisants, le CIQ se doit de considérer la prévention du VRS chez les nourrissons de manière globale. De plus, bien que les recommandations sur l'utilisation du nirsévimab ne relèvent pas du mandat du CIQ, les données relatives au nirsévimab ont été révisées et sont présentées dans cet avis, car l'utilisation du RSVpreF pourrait se faire de façon conjointe à celle du nirsévimab.

À la suite d'un bref survol historique du développement des produits immunisants contre le VRS, le présent avis présentera les éléments inclus dans le cadre d'analyse d'Erickson et coll.⁶, soit le fardeau de la maladie, les caractéristiques des produits immunisants disponibles (immunogénicité, efficacité, innocuité), les considérations économiques, l'acceptabilité sociale, la faisabilité des différentes stratégies, les aspects éthiques, l'évaluation et les questions de recherche, et enfin, une discussion sur les stratégies d'implantation et les recommandations du CIQ concernant le vaccin RSVpreF. Une revue de littérature narrative, une révision des avis scientifiques sur le VRS publiés par d'autres comités d'experts à l'échelle internationale, et une modélisation économique ont été effectuées pour soutenir l'analyse.

2 HISTORIQUE

Depuis le milieu du 20^e siècle, de multiples tentatives de développement de produits immunisants (vaccins et anticorps monoclonaux) contre les infections graves au VRS ont jalonné la recherche dans le domaine⁷. Les premières études vaccinales ont été infructueuses. Au milieu des années 1960, l'essai clinique d'un vaccin inactivé à la formaline (Lot 100), administré par injection intramusculaire dans une population de nourrissons et d'enfants de 2 mois à 7 ans, a dû être interrompu pour des enjeux de sécurité dans le groupe vacciné. En effet, une augmentation importante des hospitalisations parmi ceux infectés par le VRS fut notée (80 % dans le groupe vacciné versus 5 % dans le groupe de comparaison) et deux décès d'enfants de 14 et 16 mois furent attribués au vaccin⁸. Des études subséquentes dans des modèles animaux ont permis d'établir que ces réactions sévères s'expliquaient principalement par l'absence de réponse vaccinale suffisante pour inhiber la réplication virale, mais induisant tout de même une réaction inflammatoire importante au niveau pulmonaire⁷. S'il a eu des conséquences tragiques, l'essai clinique du Lot 100 aura néanmoins mené à une meilleure compréhension de la réponse immunitaire au VRS, pavant ainsi la voie vers une immunisation plus sécuritaire contre celui-ci.

Dans les années 1990, les premiers produits d'immunisation passive réduisant la sévérité des infections par le VRS ont fait leur apparition. Les premières immunoglobulines intraveineuses contre le VRS (RespiGam[®], MedImmune) ont rapidement été remplacées par le palivizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le site antigénique II de la protéine de fusion⁷. S'administrant en une dose mensuelle intramusculaire, le palivizumab a reçu l'approbation de Santé Canada en 2002⁹ après avoir démontré son efficacité à réduire les hospitalisations chez les bébés prématurés avec ou sans dysplasie bronchopulmonaire, ainsi que chez les jeunes enfants avec cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative^{10,11}

D'autres anticorps monoclonaux développés par la suite n'ont jamais été commercialisés^{7,12}. C'est le cas notamment du motavizumab (MedImmune – AstraZeneca) qui, malgré une bonne efficacité globale, était associé à plus de réactions allergiques cutanées et ne faisait pas suffisamment preuve de sa non-infériorité clinique par rapport au palivizumab dans les sites de l'hémisphère Nord lors de l'étude de phase 3 pour être approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA)^{13,14}. Par ailleurs, le suptavumab (Regeneron), un anticorps monoclonal de longue action, n'a pu être démontré efficace dans une population de bébés prématurés. En effet, des mutations retrouvées dans la majorité des souches de VRS-B leur permettaient d'échapper au suptavumab, démontrant l'importance de la caractérisation et de la surveillance génomique du virus dans le contexte du développement et de l'implantation de produits immunisants pour le VRS¹⁵.

Plus récemment, des études sur la protéine F du VRS ont posé un éclairage important sur sa structure et son immunogénicité. Cette glycoprotéine de surface virale permet l'entrée du virion dans la cellule hôte en médiant la fusion entre les membranes virale et cellulaire. La fusion est rendue possible par un changement de conformation important de la protéine F, qui passe d'un statut pré-fusion à un statut stable post-fusion après formation d'un pore de fusion. Or, l'activité neutralisante des anticorps dirigés contre le VRS cible principalement le site Ø, qui est perdu lors du changement de conformation et qui n'existe ainsi que sur la conformation pré-fusion de la protéine¹⁶. À la suite de cette découverte, les recherches de nouveaux produits immunisants contre le VRS se sont concentrées sur ce site antigénique majeur. Un vaccin recombinant à base de nanoparticules de baculovirus exprimant la protéine F, le vaccin RSV F (Novavax), a notamment fait l'objet d'une étude de phase 3. Bien que sécuritaire, ce vaccin n'a malheureusement pas satisfait le critère d'efficacité préétabli et n'a ainsi jamais été approuvé^{7,17}. Cet échec peut être en partie expliqué par le fait que la protéine exprimée ressemblait davantage à la conformation post-fusion qu'à celle pré-fusion⁷. C'est l'induction de mutations permettant de stabiliser la protéine F dans sa conformation pré-fusion qui a finalement permis le développement de produits immunisants efficaces contre le VRS⁷. Le nirsévimab et le vaccin RSVpreF, dont il est question dans le présent avis ciblent tous deux la protéine F dans sa conformation pré-fusion.

Le domaine de l'immunisation contre le VRS est en plein essor avec d'autres vaccins candidats contre le VRS, notamment plusieurs vaccins vivants atténués recombinants, des vaccins à vecteur viral et un vaccin à ARN messenger, présentement en études de phase I et II dans les populations pédiatriques¹². Un anticorps monoclonal ciblant la protéine F en conformation pré-fusion, le clesrovimab (Merck) fait également actuellement l'objet d'études de phase 3^{18,19}

Par ailleurs, le recrutement pour l'étude de phase 3 du vaccin sous-unitaire RSVpreF3 (GSK) pour la protection des nourrissons via leur parent enceinte a dû être interrompu en février 2022 pour un signal d'augmentation de la prématurité dans certaines populations^{20,21}. Il en sera plus amplement question dans la [section « innocuité »](#) du présent avis.

3 FARDEAU LIÉ AU VRS CHEZ LES JEUNES ENFANTS

Le VRS est un virus à ARN enveloppé qui provoque des infections aiguës des voies respiratoires chez les personnes de tout âge. Il existe deux sous-groupes, A et B, basés sur les différences de la glycoprotéine de surface G²². La glycoprotéine de surface F est le déterminant antigénique majeur et présente une variabilité plus limitée entre les sous-groupes^{23,24}. La transmission du VRS survient lors d'une exposition directe ou indirecte aux sécrétions respiratoires contenant le virus (contact et gouttelettes).

Le VRS cause fréquemment des symptômes de rhume, mais dans la petite enfance il s'agit de la cause la plus fréquente d'IVRI²⁵. Lors de la primo-infection, 20 à 30 % des nourrissons développent une bronchiolite et/ou une pneumonie²⁶. En Amérique du Nord et mondialement, le VRS est la cause la plus fréquente d'hospitalisation chez les enfants de moins d'un an^{27,28}.

3.1 Infections par le VRS

Il est estimé qu'environ 50 %-70 % des enfants auront eu une infection au VRS avant d'atteindre l'âge de 1 an, et presque tous avant l'âge de 2 ans²⁹⁻³².

Au Québec, les épidémies annuelles de VRS surviennent surtout entre le début du mois de novembre et la fin du mois d'avril⁹. La saisonnalité peut varier entre les régions géographiques et d'une année à l'autre⁹. Par exemple, au Nunavik, la saison s'étend plus fréquemment de janvier à juin³³. De plus, après une quasi-totale absence de VRS durant le premier hiver après le début de la pandémie COVID-19 en 2020 au Canada, on a observé des épidémies hâtives de grande intensité à l'automne de 2021 et de 2022^{34,35}. Au cours de la saison 2022-2023, l'âge médian d'hospitalisation pédiatrique avec VRS chez les enfants de < 5 ans en Amérique du Nord était plus élevé qu'avant la pandémie de COVID-19 (19,6 mois vs 8,7 mois en Colombie-Britannique)³⁶⁻³⁸.

La primo-infection à VRS ne confère pas une immunité protectrice complète et les réinfections (globalement rares au cours d'une même saison virale)⁹, généralement moins graves, se produisent tout au long de la vie³¹.

3.2 Consultations

Il est estimé que 15-20 % des enfants consultent pour une infection respiratoire aiguë au VRS dans leur première année de vie^{39,40}. Aux États-Unis, une étude a conclu que les consultations en cabinet étaient trois fois plus fréquentes que les visites à l'urgence³⁹. Une autre étude américaine a démontré que, chaque année, 6,4 % (IC à 95 % : 4,5-9,1) des enfants de moins de 2 ans consultaient à l'urgence pour des infections respiratoires aiguës causées par le VRS⁴¹. Parmi ces enfants, 93 % avaient eu au moins un appel à une clinique de soins primaires ou une autre visite de soins pour le même épisode.

3.3 Hospitalisations

Chez les enfants de moins de 1 an, la bronchiolite causée par le VRS est responsable de ~10 % des hospitalisations, en faisant la cause principale d'hospitalisation toutes causes confondues^{9,27,42,43}. Au Québec, le VRS est l'agent pathogène responsable de la majorité (55 à 64 %) des hospitalisations pour IVRI chez les enfants de moins de 2 ou 3 ans durant la saison hivernale^{25,44}.

Le risque d'hospitalisation dans la population pédiatrique est le plus élevé chez les plus jeunes enfants et diminue rapidement avec l'âge³⁴. En effet, une étude de 2017 à 2022 du réseau IMPACT (Bourdeau et coll. 2023) a démontré que 61 % des hospitalisations associées au VRS dans 13 hôpitaux pédiatriques canadiens survenaient chez des enfants de moins d'un an et 17 % chez des enfants de 1 à 2 ans³⁴. Le pic de fréquence d'hospitalisation se situait durant le 2^e mois de vie.

Plusieurs études ont évalué le taux d'hospitalisation attribuable au VRS, qui est estimé à plus de 2 hospitalisations par 100 enfants âgés de moins de 6 mois à chaque année au Canada (ou de ~1 à 2,4 hospitalisations par 100 enfants âgés de moins de 1 an)^{9,40,43,45-47}.

Dans une étude populationnelle ontarienne de Pisesky et coll. (2016), la durée médiane des hospitalisations attribuées au VRS chez les enfants de moins de 3 ans en 2010-2011 était de 3 jours (écart interquartile : 2-5)⁴³. Une étude québécoise a rapporté une durée médiane d'hospitalisation de 4 jours pour les 0-2 mois et 3-5 mois, et de 3 jours pour les 6-11 mois et les 12-24 mois⁴⁴. L'étude pancanadienne IMPACT qui portait sur 11 014 enfants âgés de 0-16 ans hospitalisés en centres pédiatriques tertiaires a donné des résultats similaires avec une durée médiane d'hospitalisation de 4 jours (écart interquartile : 2-6)³⁴.

Dans l'étude ontarienne de Pisesky et coll. (2016)⁴³, 5,6 % des enfants de moins de 3 ans hospitalisés pour une infection au VRS étaient admis aux soins intensifs, ce qui est semblable à d'autres estimés⁴⁰, et 3,1 % avaient eu besoin de ventilation mécanique⁴². Dans l'étude IMPACT en centres hospitaliers pédiatriques tertiaires, la proportion d'admissions aux soins intensifs était de 23,6 % (28,7 % pour les < 6 mois)³⁴.

Certains facteurs, dont la prématurité, augmentent les risques d'hospitalisation chez un enfant qui contracte le VRS^{48,49}. En effet, le risque d'hospitalisation, la durée de celle-ci et le risque d'admission aux soins intensifs sont inversement corrélés à l'âge gestationnel à la naissance⁹. Différentes études ont montré un risque relatif d'hospitalisation attribuable au VRS variant entre 2 et 4,3 chez les enfants prématurés par rapport aux enfants nés à terme^{9,50}. D'autres comorbidités augmentent également le risque d'hospitalisation, dont les maladies pulmonaires chroniques, la fibrose kystique, le syndrome de Down, l'immunosuppression et les cardiopathies congénitales, particulièrement lorsque la chirurgie corrective est retardée⁹. Toutefois, environ 80 % des hospitalisations chez les jeunes enfants canadiens ne sont associées à aucun facteur de risque connu^{43,51}.

Les taux d'hospitalisation pour VRS sont plus élevés chez les enfants habitant dans certaines communautés autochtones du nord du Canada^{52,53}. Ceci pourrait être relié à la combinaison de plusieurs facteurs, tels que des taux élevés d'infection au VRS dans les communautés inuites nordiques, la présence de déterminants sociaux de la santé défavorables, et l'approche souvent plus prudente des cliniciens en raison de l'éloignement⁵². Les taux d'hospitalisation sont variables d'une communauté à l'autre et d'une saison à l'autre⁵³. Des études effectuées au Nunavik de 2010 à 2019 ont démontré des taux annuels d'hospitalisation liée au VRS variant entre 3,6 et 10,3 pour 100 enfants âgés de moins de 1 an (communication personnelle, Dre R. Gilca, données préliminaires)³³. Une étude réalisée au Nunavut entre 2010 et 2020 a observé un taux annuel d'hospitalisation liée au VRS de 3,8 (95 % IC : 3,4, 4,2) par 100 nourrissons de moins de 1 an⁵⁴. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude ayant porté sur des communautés autochtones canadiennes non inuites. Toutefois, une étude des communautés autochtones du sud-ouest des États-Unis (« réserves ») a estimé un taux d'hospitalisation de 12,8 par 100 enfants de moins de 11 mois⁵⁵. Notons que le transport aérien au Nunavik vers un hôpital régional ou vers un centre pédiatrique est très coûteux et comporte des risques médicaux pour un enfant avec une infection respiratoire sévère^{56,57}. De plus, les longues distances à parcourir peuvent également augmenter l'impact sur les proches, notamment en termes de stress et de journées de travail manquées.

3.4 Séquelles et décès

De nombreuses études observationnelles ont noté un lien entre l'infection au VRS dans les premières années de vie et la morbidité respiratoire ultérieure, notamment la respiration sifflante récurrente et l'asthme⁵⁸. Cependant, des essais contrôlés randomisés sur le palivizumab n'ont révélé aucune différence pour l'issue d'asthme^{55,59}. En 2019, un groupe de travail de l'Organisation mondiale de la Santé a déclaré que les données actuelles étaient insuffisantes pour démontrer un lien de causalité entre le VRS et le développement de respiration sifflante ou d'asthme⁶⁰. Il se peut que le lien causal soit dans le sens inverse et que les nourrissons prédisposés à développer de l'asthme dans le futur soient plus à risque d'infection sévère au VRS. D'autres études sont en cours pour élucider le lien de causalité.

Les décès pédiatriques causés par le VRS sont très peu fréquents au Canada et 70-83 % surviennent chez des enfants avec une comorbidité^{59,61}. La létalité parmi les enfants hospitalisés pour VRS a été estimée à 0,1 % chez les enfants de moins d'un an dans les pays à haut revenu⁶². Les études américaines actuelles, quoique peu nombreuses, estiment la mortalité causée par le VRS chez les enfants de moins de 1 an à environ 2,7 décès par 100 000 naissances vivantes⁶³⁻⁶⁶.

3.5 Autres impacts

Des conséquences sociétales significatives sont liées aux infections par le VRS, incluant l'absentéisme au travail. Les parents et gardiens manquent en moyenne 12 jours de travail par année par 100 enfants âgés de moins de 2 ans⁴¹. Si ce taux était appliqué à la population québécoise, cela correspondrait approximativement à 20 000 jours de travail manqués par année au Québec⁶³.

De plus, même si peu de données existent actuellement sur le sujet, il est important de considérer que l'impact de développer une infection symptomatique au VRS peut varier grandement d'un enfant, d'une famille et d'une communauté à l'autre. En effet, les familles les plus vulnérables de la société sont celles qui sont le plus à risque d'infection par le VRS (surpeuplement des logements, prématurité, etc.) et sont aussi celles qui ont le moins de ressources (journées de congé, revenu, littératie en santé, etc.) pour y faire face⁶⁷.

Pour ce qui est des personnes enceintes, le fardeau du VRS semble similaire à celui des adultes non enceintes, avec une incidence annuelle de 10-13 % dans les deux groupes⁴². Une méta-analyse de 3 études comparant des personnes enceintes positives et négatives au VRS n'a révélé aucune différence dans les taux d'avortement spontané, de mortalité et de faible poids de naissance. Dans une seule étude, les personnes enceintes positives au VRS présentaient toutefois un risque plus élevé d'accouchement prématuré (rapport de cotes (RC) = 3,6 [IC à 95 % : 1,3-10,3]), mais des études supplémentaires sont requises pour mieux évaluer cette association^{42,68}.

4 PRODUITS D'IMMUNISATION HOMOLOGUÉS

4.1 Immunogénicité

Il est important de souligner, avant de présenter les données d'immunogénicité des produits immunisants contre le VRS, que les corrélats immunologiques de la protection contre la maladie à VRS chez les nourrissons ne sont pas bien établis⁶⁹.

4.1.1 Nirsévimab (50 mg ou 100 mg)

L'activité neutralisante du nirsévimab a été évaluée comme 50 fois supérieure à celle du palivizumab contre un panel de 102 isolats cliniques (59 VRS A et 43 VRS B) d'origines géographiques variées comprenant les polymorphismes de la protéine F les plus courants⁷⁰. À des concentrations sériques similaires, l'administration prophylactique du nirsévimab a été neuf fois plus efficace que le palivizumab pour réduire les charges virales pulmonaires chez les rats des cotonniers infectés par les sous-types A ou B du VRS⁷⁰.

Dans l'essai de phase 2b (Griffin et coll. 2020), la demi-vie du nirsévimab a été estimée à $59,3 \pm 9,6$ jours. La majorité (97,9 %) des enfants ayant reçu le produit immunisant présentait une concentration sérique d'anticorps qui était considérée comme suffisante⁷¹. La demi-vie moyenne rapportée ultérieurement par le même groupe de travail était de $68,7 \pm 10,9$ jours⁷². Dans l'étude MEDLEY⁷³⁻⁷⁵, les concentrations sériques de nirsévimab ont été évaluées à l'aide de méthodes de pharmacocinétique de population. Dans la première saison, plus de 80 % (cible d'efficacité) des nourrissons prématurés (< 29 semaines de gestation) ou ayant une maladie pulmonaire chronique ou une cardiopathie congénitale atteignaient des expositions sériques au nirsévimab égales ou supérieures à la cible préalablement définie (12,8 jour-mg/mL) par une analyse exposition-réponse des nourrissons prématurés ou à terme en bonne santé dans les essais de phase 2b et MELODY⁷³. Durant la 2^e saison, et ce après 150 jours de suivi, la cible d'exposition pharmacocinétique a été atteinte chez 98 % des enfants dans le groupe de traitement palivizumab (saison 1) / nirsévimab (saison 2) et le groupe nirsévimab (saison 1) / nirsévimab (saison 2)⁷⁴.

4.1.2 Vaccin RSVpreF (120 µg ou 240 µg)

Simões et coll.⁷⁶ (2022, essai de phase 2b) ont comparé les ratios des titres moyens géométriques des anticorps neutralisant le VRS chez les personnes enceintes (à l'accouchement), chez les enfants (à la naissance), et également lors du transfert placentaire comparativement à un groupe placebo. L'immunogénicité d'une dose du vaccin RSVpreF (120 µg ou 240 µg) a été évaluée en présence et en absence d'hydroxyde d'aluminium. Ces analyses intérimaires (*interim analysis*) ont montré qu'à l'accouchement, les personnes enceintes présentaient des ratios de titres moyens géométriques d'anticorps neutralisants comparables entre le sous-type A (VRS-A : 11,0 et 15,1) et le sous-type B (VRS-B : 13,7 et 17,5) du VRS⁷⁶. Le transfert transplacentaire était estimé en divisant les titres moyens géométriques des anticorps neutralisants chez l'enfant par ceux mesurés chez la personne enceinte. Les ratios des titres

moyens géométriques du transfert transplacentaire semblaient être plus élevés (non statistiquement significatif) dans le cas des vaccins RSVpreF sans hydroxyde d'aluminium (1,68 à 2,10) en comparaison à ceux qui en contenaient (1,41 à 1,67). Les ratios des titres moyens géométriques du transfert transplacentaire étaient comparables entre le VRS-A et le VRS-B⁷⁶. Les ratios des titres moyens géométriques des anticorps neutralisants étaient comparables chez les enfants à la naissance, et ce quel que soit la semaine de gestation (entre la 24^e et la 36^e) durant laquelle la vaccination était administrée⁷⁶.

4.2 Efficacité potentielle

4.2.1 Anticorps monoclonal infantile (nirsévimab)

Simões et coll.⁷³ (2023) ont réalisé une analyse combinée (n = 2 350; âge médian = 2 mois) de deux essais (phase 2b [saison 2016-17]⁷¹; et phase 3 [MELODY, cohorte primaire, saison 2019-20])⁷² pour estimer l'efficacité chez les enfants prématurés (≥ 29 semaines de gestation) ou à terme sans comorbidités (tableau 1). Les enfants de ≥ 5 kg ayant reçu 50 mg plutôt que 100 mg (la dose homologuée pour ce poids) ont été écartés de l'analyse combinée. L'efficacité contre les IVRI-AM (infection des voies respiratoires inférieures nécessitant une assistance médicale)^a était estimée à 79,5 % [IC à 95 % : 65,9-87,7] jusqu'à 150 jours. Ce résultat était comparable à ceux obtenus par une méta-analyse (OR = 0,24 [IC à 95 % : 0,16-0,37]) des deux essais (2b et 3) incluant tous les enfants, quel que soit le poids et la dose administrée⁷⁷. L'efficacité contre l'hospitalisation pour IVRI due au VRS (issue secondaire) était de 77,3 % [IC à 95 % 50,3-89,7]^{71,72,78}. Une analyse exploratoire des données a démontré que le nirsévimab procurait une efficacité de 86,0 % [IC à 95 % : 62,5-94,8] contre une IVRI très grave (hospitalisation due au VRS avec besoin d'oxygénothérapie ou de perfusion intraveineuse). Une analyse complémentaire réalisée par l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) a montré que l'efficacité contre l'admission aux soins intensifs était de 90 % [IC à 95 % : 16,4-98,8]⁷⁹.

Il est à noter que l'essai de phase 3 a été interrompu en raison de la pandémie liée au SRAS-CoV-2 (Hammit et coll. 2022)⁷², réduisant la puissance statistique de l'estimation de l'efficacité contre les hospitalisations (IC à 95 % large) pour la période pré-COVID-19. Le recrutement pour cet essai de phase 3 (cohorte primaire; 90,8 % âgés de ≤ 6 mois) a toutefois été repris de juillet 2020 à octobre 2021 (n = 3 012 au total; ≥ 35 semaines de gestation) pour une période de suivi post-injection de 150 jours⁷⁸. Dans cette seconde étude, l'efficacité contre une IVRI-AM due au VRS était estimée à 74,5 % [IC à 95 % : 49,6-87,1]⁷⁸. La courbe des incidences cumulées montrait que la divergence entre le groupe d'intervention et le groupe placebo commençait environ 20 jours après l'injection. L'efficacité contre l'hospitalisation pour IVRI due au VRS (issue secondaire) était de 76,8 % [IC à 95 % : 49,4 à 89,4]. En somme, l'efficacité pour les deux issues était comparable à celle estimée par Simões et coll.⁷³ dans l'analyse combinée des essais de phases 2b et 3 (cohorte primaire). Soulignons par ailleurs que le sous-type B du VRS était plus

^a Toutes les études sont des essais cliniques (efficacité vaccinale potentielle) utilisant des définitions incluant une infection au VRS confirmée par TAAN, et ce quelle que soit l'issue considérée.

fréquent chez les enfants recrutés après l'interruption liée à la pandémie de COVID-19 que dans la cohorte primaire.

Plus récemment, des résultats similaires ont été rapportés par un essai clinique pragmatique ouvert de phase 3b (étude HARMONIE; n = 8 058; âge moyen = 4,5 mois) réalisé chez des nourrissons en bonne santé nés à 29 semaines de gestation ou plus et entrant dans leur première saison de VRS⁸⁰. L'efficacité du nirsévimab contre l'hospitalisation pour IVRI due au VRS comparativement aux soins standards était de 83,2 % [IC à 95 % : 67,8 à 92,0]⁸⁰.

La durée de l'efficacité a également fait l'objet d'analyses dans les études de phase 2b et de phase 3. Dans l'étude de phase 2b chez les prématurés de 29 à 36 semaines de gestation, l'efficacité contre l'IVRI-AM était comparable entre la période de 0 à 90 jours (75,4 % [IC à 95 % : 54,3-86,8]) et celle de 0 à 150 jours (73,8 % [IC à 95 % : 57,4-83,9])⁸¹. L'analyse par le modèle de Cox a montré un *hazard ratio* (HR) inférieur à 1 à 120-150 jours mais non statistiquement significatif (HR = 0,37 [IC à 95 % : 0,10-1,37])⁸¹. Pour ce qui est de l'essai de phase 3, incluant les cohortes primaire et complémentaire, les résultats étaient relativement comparables avec une efficacité de 84,2 % [IC à 95 % : 71,7-91,2] pour la période 0-90 jours contre 76,4 % [IC à 95 % : 62,3-85,2] pour la période 0-150 jours⁸¹.

Un essai contrôlé randomisé de phase 2/3 (étude MEDLEY; n = 925) comprenait une cohorte d'enfants prématurés (\leq 35 semaines d'âge gestationnel) entrants dans leur première saison de VRS et éligibles à l'immunoprophylaxie par palivizumab⁷⁵. La population à l'étude incluait donc des enfants prématurés qui ne présentaient pas de cardiopathie congénitale ou de maladie pulmonaire chronique (désignée la cohorte des prématurés; n = 615), ainsi que des enfants souffrant de cardiopathie congénitale non corrigée, partiellement corrigée ou traitée médicalement, ou de pneumopathie chronique ayant nécessité une intervention thérapeutique dans les six mois précédents (désignée cohorte des enfants MCP; n = 310). L'efficacité relative du nirsévimab contre le palivizumab n'a pas été estimée, mais dans la première saison une IVRI-AM due au VRS est survenue chez une proportion similaire de nourrissons dans chaque groupe de traitement au cours du suivi jusqu'à 150 jours après la première dose (4/616 nourrissons [0,6 %] dans le groupe nirsévimab; 3/309 nourrissons [1,0 %] dans le groupe palivizumab). Une hospitalisation due au VRS est survenue dans 2/616 (0,3 %) nourrissons dans le groupe nirsévimab et 2/309 (0,6 %) des nourrissons dans le groupe palivizumab^{82,83}. Durant la saison 2, soit 150 jours après la 2^e dose, aucun cas d'IRVI due au VRS n'a été enregistré⁷⁴.

En résumé, les données sur l'efficacité du nirsévimab proviennent essentiellement de trois essais (un de phase 2b, et deux de phase 3 (incluant deux cohortes de recrutement)) portant sur des enfants prématurés (≥ 29 semaines) ou à terme en bonne santé faisant face à leur première saison de VRS. L'efficacité d'une dose contre une IVRI-AM due au VRS était d'environ 70-80 % [étendue des IC à 95 % : 52-88] jusqu'à 150 jours après l'administration de la dose. La protection semblait être comparable en fonction des caractéristiques des enfants (incluant âge, poids à la naissance) jusqu'à 150 jours après la réception de la dose. L'efficacité contre les hospitalisations et celle contre les IVRI très graves, principalement évaluées comme issues secondaires, ont été estimées respectivement à 77-83 % [étendue des IC à 95 % : 49-92] et à 76-86 % [étendue de l'IC à 95 % : 33-94] pour une période de suivi similaire. Le nirsévimab semblait avoir une efficacité comparable quel que soit le sous-type circulant de VRS (A ou B). L'essai de phase 3 (MELODY) a été réalisé en partie durant la COVID-19, ce qui est important de souligner considérant l'impact de la pandémie sur la circulation du VRS (saisons atypiques)⁸⁴. Enfin, les données de l'efficacité sur les issues non spécifiques (par ex. IVRI-AM ou hospitalisation pour maladie respiratoire toutes causes confondues) n'ont pas été présentées.

4.2.2 Vaccin RSVpreF

Aux États-Unis (Simões et coll. 2022)⁷⁶, un essai de phase 2b ($n = 508$ personnes enceintes (dont 406 ont reçu le vaccin) et $n = 508$ enfants) a été réalisé pour évaluer l'immunogénicité et l'innocuité (issues primaires) d'une dose du vaccin bivalent sous-unitaire recombinant (120 ou 240 μg avec ou sans hydroxyde d'aluminium) contenant la protéine F du VRS (RSVpreF) administré chez des personnes enceintes sans comorbidités (entre la 24^e et 36^e semaine de gestation). L'efficacité a été évaluée de manière exploratoire⁷⁶. Il est important de noter que l'étude a été réalisée avant la pandémie liée à la COVID-19. Lors de la vaccination, l'âge médian des personnes enceintes était de 27 ans, avec une médiane de 31⁺⁶ semaines de gestation (min.-max. : 24⁺⁰-36⁺⁶). L'analyse a montré que l'efficacité était de 84,7 % [IC à 95 % : 21,6-97,6] contre les IVRI-AM dues au VRS (tableau 1). Toutefois, un faible nombre de cas incidents d'IVRI-AM a été rapporté ($n = 3$ (0,7 %) dans le groupe d'intervention vs $n = 5$ (4,8 %) dans le groupe placebo). Un seul cas d'IVRI très grave a été enregistré dans le groupe d'intervention contre trois cas dans le groupe de comparaison, ce qui correspondait à une EV de 91,5 % [IC à 95 % : -5,6-99,8]⁷⁶.

Tableau 1 Efficacité absolue du nirsévimab et du vaccin RSVPreF contre différentes issues de santé (primaires et secondaires) dues au VRS chez les enfants

Auteurs (saison VRS ou période de recrutement), nom de la firme	Phase (identifiant)	n	Temps de suivi après injection ou en post-partum (jours)	Efficacité absolue (%) [IC à 95 %]		
				Infection des voies respiratoires inférieures nécessitant une assistance médicale	Hospitalisation pour IRA ou infection des voies respiratoires inférieures	Infection des voies respiratoires inférieures très grave
Nirsévimab (réf. Placebo)						
Griffin et coll. ⁷¹ (2016-17), AstraZeneca et Sanofi (Étude Nirsevimab)	2b (NCT02878330)	1 453	0-150	70,1 [52,3-81,2] ^a	78,4 [51,9-90,3] ^b	-
Hammit et coll. ⁷² (2019-20), AstraZeneca et Sanofi (Étude MELODY)	3 (NCT03979313)	1 490	0-150	74,5 [49,6-87,1] ^a	62,1 [-8,6-86,8] ^b	-
Simões et coll. ⁷⁶ (2016-17 et 2019-21)	2b et 3	2 350	0-150	79,5 [65,9-87,7] ^a	77,3 [50,3-89,7] ^b	86,0 [62,5-94,8] ^c
Muller et coll. ⁷⁸ (2019-21), AstraZeneca et Sanofi (Étude MELODY)	3 (NCT03979313)	3 012	0-150	76,4 [62,3-85,2] ^a	76,8 [49,4-89,4] ^b	78,6 [48,8-91,0] ^c
Drysdale et coll. ⁸⁰ (2022-23), AstraZeneca et Sanofi (Étude Harmonie)	3b (NCT05437510)	8 058	0 à ≈180 (6 mois)	-	83,2 [67,8-92,0] ^d	75,7 [32,8-92,9] ^e

Tableau 1 Efficacité absolue du nirsévimab et du vaccin RSVPreF contre différentes issues de santé (primaires et secondaires) dues au VRS chez les enfants (suite)

Auteurs (saison VRS ou période de recrutement), nom de la firme	Phase (identifiant)	n	Temps de suivi après injection ou en post-partum (jours)	Efficacité absolue (%) [IC à 95 %]		
				Infection des voies respiratoires inférieures nécessitant une assistance médicale	Hospitalisation pour IRA ou infection des voies respiratoires inférieures	Infection des voies respiratoires inférieures très grave
RSVpre-F (réf. Placebo)						
Simões et coll. ⁷⁶ (2019-2020), Pfizer	2b (NCT04032093)	508	-	84,7 [21,6-97,6] ^f	-	91,5 [-5,6-99,8] ^g
Kampmann et coll. ⁸⁵ (4 saisons : 2 dans l'hémisphère nord et 2 dans l'hémisphère sud; randomisation entre juin 2020 et octobre 2022), Pfizer (étude MATISSE)	3 (NCT04424316)	7 128	0-90	57,1 [IC à 99,5 % : 14,7-79,8] ^h	67,7 [IC à 99,17 % : 15,9-89,5] ⁱ	81,8 [IC à 99,5 % :40,6-96,3] ^j
			0-120	56,8 [IC à 97,58 % : 31,2-73,5] ^h	59,5 [IC à 99,17 % : 8,3-83,7] ⁱ	73,9 [IC à 97,58 % :45,6-88,8] ^j
			0-150	52,5 [IC à 97,58 % : 28,7-68,9] ^h	56,4 [IC à 99,17 % : 5,2-81,5] ⁱ	70,9 [IC à 97,58 % :44,5-85,9] ^j
			0-180	51,3 [IC à 97,58 % : 29,4-66,8] ^h	56,8 [IC à 99,17 % : 10,1-80,7] ⁱ	69,4 [IC à 97,58 % :44,3-84,1] ^j

^a Cas d'IVRI avec les critères suivants : Test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) positif pour VRS; ≥ 1 des signes cliniques suivants : ronchis, râles, crépitations ou respiration sifflante; et ≥ 1 des signes suivants : i) tachypnée (fréquence respiratoire ≥ 60 respirations/min. chez les enfants âgés de < 2 mois, ≥ 50 respirations/min. chez ceux âgés de 2 à 6 mois et ≥ 40 respirations/min. chez les enfants âgés de > 6 mois) ; ii) hypoxémie (SpO₂ < 95 % à l'air ambiant à une altitude ≤ 1 800m ou ≤ 92 % à une altitude > 1 800m); iii) Signes cliniques d'une maladie respiratoire grave (par exemple, insuffisance respiratoire hypoxémique ou ventilatoire aiguë, apnées de novo, battements des ailes du nez, tirage intercostal, sous-costal ou supraclaviculaire, « grunting ») ou de déshydratation secondaire à la diminution des apports causée par la détresse respiratoire (besoin de perfusion intraveineuse). ^bHospitalisation pour IVRI due au VRS. ^cHospitalisation pour une IVRI nécessitant une perfusion intraveineuse ou supplémentation en oxygène. ^d Hospitalisation pour IVRI due au VRS, définie comme une admission à l'hôpital sur la base de la décision du médecin traitant avec une confirmation par le laboratoire pour une infection au VRS conformément à la pratique courante. ^e Hospitalisation pour IVRI due au VRS avec une saturation en oxygène inférieure à 90 % à tout moment durant l'hospitalisation et le besoin d'une supplémentation en oxygène. ^f TAAN positif pour VRS avec ≥ 1 des signes suivants : battements des ailes du nez, tirage sous-costal, ronchis, « grunting », respiration sifflante, crépitations/râles; ET ≥ 1 des signes ou symptômes suivants : augmentation de la fréquence respiratoire (≥ 50 respirations/min. chez les enfants âgés de moins de 2 mois [< 60 jours]), ≥ 45 respirations/min. chez les enfants âgés de 2 à 6 mois [60 à 180 jours]), utilisation de la ventilation mécanique (intubation ou pression positive non invasive), difficulté à s'alimenter, ou signes de déshydratation (fontanelle enfoncée, muqueuses sèches/collantes, tiraillement de la peau). ^gIVRI nécessitant une assistance médicale avec présence de ≥ 1 des signes suivants : tachypnée (fréquence respiratoire ≥ 70 respirations par minute chez enfants âgés de moins de 2 mois [60 jours] ou ≥ 60 respirations par minute chez ceux âgés de 2 à 12 mois); SpO₂ < 93 % à l'air ambiant; besoin d'oxygène par canule nasale à haut débit ou ventilation mécanique; admission en unité de soins intensifs pendant plus de 4 heures; altération de l'état de conscience. ^hInfection respiratoire aiguë (IRA) nécessitant une assistance médicale (≥ 1 signe ou symptôme d'infection respiratoire : écoulement nasal de ≥ 24 h, détresse respiratoire, toux, incapacité de s'alimenter en raison de la détresse respiratoire (toute durée), apnée, tout autre symptôme respiratoire préoccupant) avec un TAAN positif; et ≥ 1 des symptômes suivants : tachypnée (≥ 60 respirations/min. chez les enfants âgés de moins de 2 mois [< 60 jours]), ≥ 50 respirations/min. chez les enfants âgés de 2 à 12 mois, ou ≥ 40 respirations/min. chez les enfants âgés de 12 à 24 mois), SpO₂ < 95 %, tirage sous-costal. ⁱHospitalisation pour un IRA due au VRS. ^j Une IRA nécessitant une assistance médicale avec (tachypnée (fréquence respiratoire ≥ 70 respirations/min chez les enfants âgés de moins de 2 mois [< 60 jours], ≥ 60 respirations/min chez les enfants âgés de 2 à 12 mois, ou ≥ 50 respirations/min chez les enfants âgés de 12 à 24 mois) OU SpO₂ < 93 % OU canule nasale à haut débit ou ventilation mécanique OU admission à l'unité de soins intensifs pédiatriques OU admission sur une unité de soins pendant > 4 heures OU altération de l'état de conscience). Légende de couleurs des cellules: i) gris : issue primaire ii) blanc : issue secondaire iii) vert : issue évaluée par des analyses exploratoires.

Un essai de phase 3⁸⁵ (Kampmann et coll. 2023) utilisant la dose de 120 µg de RSVpre-F non adjuvanté (étude MATISSE, n = 7 128) a été réalisé auprès de personnes enceintes d'un âge médian de 29 ans (min.-max. : 14-47) avec une durée de gestation de 31,3 semaines (min.-max. : 24,0-36,9). L'étude s'est déroulée durant la pandémie de COVID-19. Les efficacités suivantes ont été rapportées pour les issues primaires : i) Efficacité contre IVRI-AM due au VRS de 57,1 % [IC à 99,5 % : 14,7-79,8] à 90 jours et de 51,3 % [IC à 97,58 % : 29,4-66,8] à 180 jours; ii) Efficacité contre IVRI très grave due au VRS de 81,8 % [IC à 99,5 % : 40,6-96,3] à 90 jours et 69,4 % [IC à 97,58 % : 44,3-84,1] à 180 jours; iii) Efficacité contre hospitalisation due à une IRA VRS (issue secondaire), 67,7 % [IC à 99,17 % : 15,9-89,5] à 90 jours et de 56,8 % [IC à 99,17 % : 10,1-80,7] à 180 jours⁸⁶. L'efficacité présentait une tendance à la baisse entre le 91^e et le 180^e jour pour les trois issues (efficacité de 47 %, 56 % et 32 %, respectivement, pour IVRI-AM, IVRI très grave, et hospitalisation)⁸⁷. L'efficacité contre l'admission aux soins intensifs était de 42,9 % [IC à 95 % : -124,8-87,7]⁸⁶.

En résumé, un essai clinique (Kampmann et coll.)⁸⁵ a évalué l'efficacité du RSVpreF. Le vaccin était administré entre la 24^e et la 36^e semaine de gestation. Lorsque l'IVRI-AM due au VRS était considérée comme une issue primaire, l'efficacité de 0 à 180 jours était de 51,3 % [IC à 97,58 % : 29,4-66,8]⁸⁵. Kampmann et coll.⁸⁵ ont aussi rapporté une efficacité contre une IVRI très grave (issue primaire) de 69,4 % [IC à 97,58 % : 44,3-84,1] jusqu'à 180 jours après la naissance. L'efficacité contre l'hospitalisation secondaire à une IRA due au VRS était considérée comme issue secondaire⁸⁵, avec une estimation de 56,8 % [IC à 99,17 % : 10,1-80,7] de 0-180 jours. L'efficacité contre l'admission aux soins intensifs était de 42,9 % [IC à 95 % : -124,8-87,7]⁸⁶. L'efficacité en fonction du sous-type du VRS n'a pas été rapportée. Ainsi, bien que la protection du nourrisson conférée par la vaccination de la personne enceinte avec le RSVpreF soit effective dès la naissance, elle semble moins élevée et de moins longue durée que le nirsévimab.

4.3 INNOCUITÉ

4.3.1 Nirsévimab (50 mg ou 100 mg)

Les données recueillies auprès des enfants prématurés lors d'une analyse intermédiaire dans l'étude de Griffin et coll. (2020)⁷¹ (essai phase 2b) ont montré que les réactions locales à la suite de l'injection de nirsévimab étaient peu fréquentes. Parmi les réactions systémiques, la fièvre était rapportée chez 11,5 % dans le groupe placebo contre 13,4 % dans le groupe nirsévimab. En général, la fréquence des manifestations cliniques indésirables (MCI) durant la période de l'essai de 360 jours était comparable dans le groupe placebo et le groupe d'intervention. Les MCI très graves (*serious adverse events*) touchaient 16,9 % et 11,2 % des patients respectivement dans les deux groupes. Aucun de ces événements n'a été attribué aux produits utilisés dans l'essai (vaccin ou placebo). Enfin, deux décès sont survenus dans le groupe d'intervention contre deux dans le groupe placebo, mais aucun décès n'a été considéré comme attribuable à une infection par le VRS ou au nirsévimab.

L'étude de Hammit et coll. (2023)⁷² a rapporté des résultats similaires à ceux de Griffin et coll.⁷¹. Au niveau systémique, la fièvre était rapportée chez 14,2 % des enfants vaccinés contre 12,8 % dans le groupe placebo. La fréquence des MCI dans le groupe d'intervention était comparable à celle du groupe placebo. Durant les 361 jours de suivi après l'administration du nirsévimab, 7,3 % des enfants ont présenté une MCI grave (6,8 % pour le groupe placebo) mais aucune n'a été considérée comme étant liée à l'essai clinique.

Deux méta-analyses utilisant les données issues des deux études précédentes^{71,72} ont montré une absence de différence entre le nirsévimab et le placebo pour l'ensemble des MCI (RC = 0,93 [IC à 95 % : 0,51-1,68])⁷⁷, pour les MCI menant aux décès (RC = 0,78 [IC à 95 % : 0,20-2,98])⁸⁸ et pour les MCI d'intérêt particulier (hypersensibilité, maladie des complexes immuns ou thrombocytopénie; RC = 0,92 [IC à 95 % : 0,25-3,38])⁸⁸. Dans l'étude MEDLEY (phases 2-3), la fréquence des MCI était relativement comparable entre les groupes nirsévimab et palivizumab autant dans la cohorte des prématurés et que dans celle des enfants avec maladie chronique durant leur première saison. La fréquence des MCI graves et/ou très graves (\geq grade 3) était plus élevée (\approx 4 fois) dans la cohorte des enfants avec une maladie chronique mais comparables entre les deux groupes (nirsévimab vs palivizumab) pour la première saison. Aucune des MCI graves ou très graves n'a été attribuée au traitement. Six cas de MCI menant au décès (voir annexe 2), non reliés au traitement selon l'investigateur principal, ont eu lieu : deux dans la cohorte des prématurés – nirsévimab; trois chez les MCV-MP – nirsévimab; et un chez les MCV-MP – palivizumab⁷⁵. Deux MCI d'intérêt particulier (thrombocytopénie induite par l'héparine chez un nourrisson atteint de coronaropathie et une éruption maculopapulaire après une dose de placebo chez un nourrisson prématuré) ont été rapportées, soit un chez les prématurés – nirsévimab et l'autre chez les enfants MCV-MP – palivizumab. L'évaluation des MCI pour la 2^e saison (post- 2^e dose; nirsévimab (saison 1) – nirsévimab (saison 2)) n'a pas révélé de différence pour les MCI graves (14 jours de suivi) ou très graves (\leq 30 jours) par rapport aux groupes de comparaison (palivizumab (saison 1) – palivizumab (saison 2) ou palivizumab (saison 1) – nirsévimab (saison 2))⁷⁴. Aucun cas de décès ou de MCI d'intérêt particulier n'a été enregistré⁷⁴.

4.3.2 Vaccin RSVpreF (120 µg ou 240 µg pour Pfizer)

Dans l'essai de phase 2b de Simões et coll.⁷⁶, les données recueillies ont montré une réactogénicité d'intensité légère à modérée dans les 7 jours suivant la vaccination des personnes enceintes. La douleur était la manifestation locale la plus fréquemment rapportée, surtout lorsque le vaccin incluait l'hydroxyde d'aluminium (59 à 64 %). La proportion de personnes enceintes rapportant de la fièvre dans le groupe vaccinal variait entre 1,2 et 5,1 % (fièvre toujours inférieure à 38,9 °C). Selon les auteurs, la fréquence des MCI graves était inférieure à 5 % dans le mois suivant la vaccination. Cette fréquence était comparable entre les différents groupes. Chez les enfants, la fréquence de toutes les MCI ou des MCI très graves était comparable entre les différents groupes. La fréquence des MCI très graves variait entre 20-23 % chez les enfants de personnes vaccinées contre 15,4 % dans le groupe placebo et aucun cas n'a été attribué à la vaccination. La fréquence des MCI d'intérêt particulier (anomalies congénitales

et retard de développement chez l'enfant) était également comparable entre les groupes et variait entre 12 et 22 %, parmi lesquels six étaient identifiées comme ayant une gravité d'intensité élevée. Un cas de décès, probablement attribuable au norovirus, s'est produit dans le groupe placebo. Dans l'essai de phase 3 (MATISSE)⁸⁵, parmi les réactions locales (\geq grade 1; au bout de 7 jours), les observations suivantes ont été faites : i) la douleur était 4 fois plus fréquente chez les personnes vaccinées (41 %) et ii) la rougeur et le gonflement était également plus fréquents mais avec une fréquence \leq 7 %. Les manifestations systémiques étaient comparables au groupe placebo sauf pour les céphalées et les myalgies qui étaient légèrement plus fréquentes chez les vaccinés. La fréquence des MCI d'intérêt particulier (accouchement prématuré (pour la personne enceinte) ou naissance prématurée (pour l'enfant), test positif au SRAS-CoV-2 (personne enceinte et enfant), retard de développement, et faible poids à la naissance) et graves étaient comparables chez les enfants et les personnes vaccinées par rapport aux groupes de contrôle. Au total, 5 décès ont eu lieu parmi les enfants du groupe vacciné contre 12, dont 1 décès attribuable au VRS 120 jours post-partum, dans le groupe placebo. Les causes de décès sont rapportées dans le matériel supplémentaire de l'article, tableau S15.

Dans les deux essais cliniques sur le RSVpreF, les résultats cumulés démontrent une proportion plus élevée d'accouchements prématurés dans le groupe ayant reçu le RSVpreF (5,6 %; 207/3683) que dans le groupe de comparaison (4,7 %; 172/3675)⁸⁹. Dans le cadre d'une méta-analyse, le risque relatif était de 1,20 [IC à 95 % : 0,99-1,46] mais l'association n'était pas statistiquement significative⁹⁰. Ce déséquilibre dans la proportion d'accouchements prématurés a été observé seulement dans certains pays à faible et moyen revenu, notamment l'Afrique du Sud et l'Argentine, et non dans les pays à revenu élevé où les proportions d'accouchements prématurés étaient de 5,1 % dans les deux groupes⁸⁹. Aucune différence n'a été observée entre le groupe RSVpreF et le groupe placebo en ce qui concerne le délai entre la vaccination et la naissance chez les nourrissons prématurés et ceux nés à terme⁸⁹. Le déséquilibre dans la fréquence de naissances prématurées a été observé en majorité dans le sous-groupe qui avait été vacciné entre 28 et 31 semaines de gestation. En restreignant l'analyse aux participants ayant reçu l'intervention dans l'intervalle d'administration approuvé par Santé Canada, soit entre la 32^e et la 36^e semaine de gestation, des naissances prématurées sont survenues dans 4,2 % (68/1628) du groupe vacciné avec le RSVpreF et dans 3,7 % (59/1604) du groupe placebo. En somme, l'ensemble des données des deux essais cliniques sur le RSVpreF ne permettent pas de conclure à la présence ou à l'absence d'une association entre le vaccin et la prématurité.

Une augmentation du signal de prématurité dans le groupe vacciné a aussi été notée lors d'un essai de phase 3 (RSV MAT-009; NCT04605159) pour un autre vaccin protéique pré-fusion pour les personnes enceintes, le RSVPreF3 (GSK)²⁰. Dans cette étude, le vaccin était administré dans une population de personnes enceintes (n = 5 328) âgées de 18 à 49 ans et ayant une durée de gestation de 24 à 36 semaines. L'essai a été interrompu en février 2022 en raison d'un déséquilibre entre les groupes de comparaison pour le risque d'accouchement prématuré, avec 238 événements parmi 3 496 personnes dans le groupe RSVPreF3 (6,8 %) contre 86 événements parmi 1 739 personnes dans le groupe placebo (4,9 %). Le risque relatif d'accouchement prématuré avec RSVPreF3 était 1,38 fois [IC à 95 % : 1,08-1,75] plus élevé chez les personnes vaccinées. Comme pour le vaccin de Pfizer, ce risque a été observé seulement dans certains pays à revenu faible et intermédiaire (RR = 1,57 avec IC à 95 % : [1,17-2,10]) et non dans les pays à revenu élevé (RR = 1,04 avec IC à 95 % : [0,68-1,58])²¹. Le débalancement dans la fréquence de naissances prématurées a culminé d'août à décembre 2021 et n'a plus été observé de manière constante à partir de janvier 2022. Une série d'analyses a été effectuée à la suite de l'interruption de l'essai et aucun facteur spécifique pour expliquer cette association n'a pu être identifié.

5 CONSIDÉRATIONS DE COÛT-EFFICACITÉ

Le choix d'une stratégie de prévention dépend des coûts et des bénéfices des options envisagées. Afin d'appuyer la recommandation du CIQ, une analyse économique a été réalisée, basée sur un modèle mathématique simplifié de l'histoire naturelle du VRS chez les nourrissons et de la protection conférée par les produits immunisants évalués ici, soit le vaccin RSVpreF et le nirsévimab. En date de la rédaction, le prix attendu (*list price*) du RSVpreF est de 229 \$ par dose, alors que celui du nirsévimab est de 952 \$ par dose. Ces prix pourraient être revus à la baisse dans le cadre d'achats d'une grande quantité de doses par les provinces et territoires du Canada.

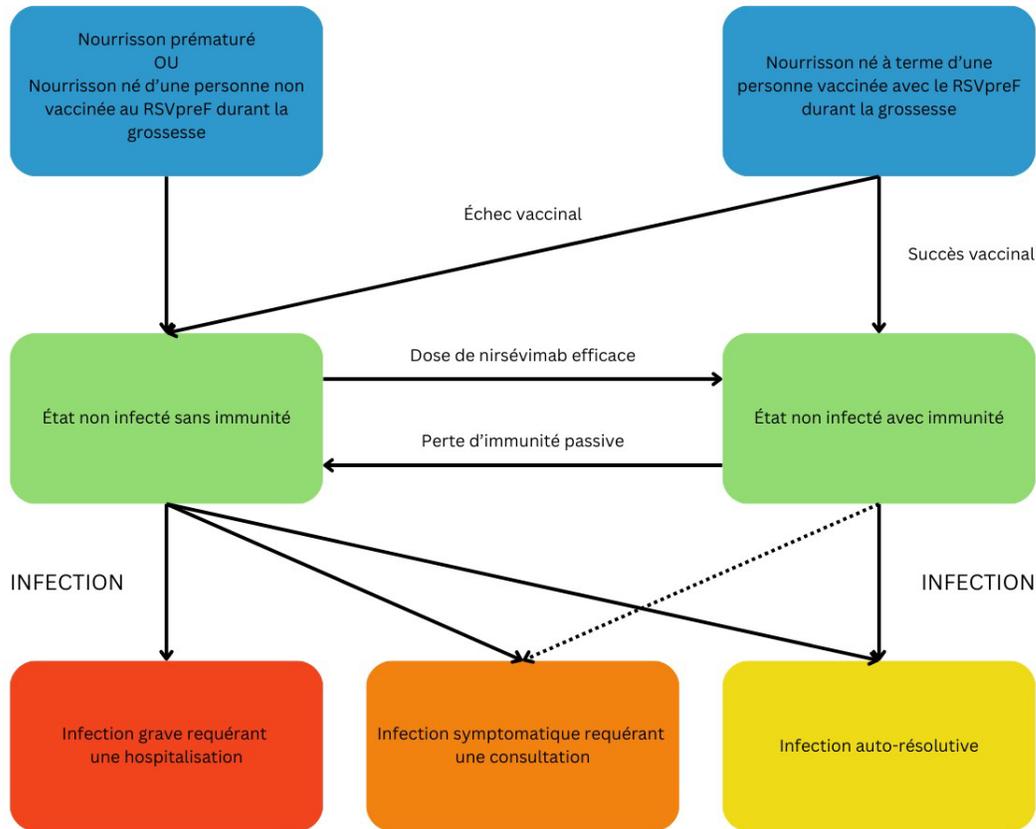
Le modèle suit un nourrisson à partir de sa naissance jusqu'à la fin de sa première année de vie. Durant cette année, le nourrisson peut vivre/subir un ou plusieurs des événements suivants :

- acquérir une infection au VRS,
- recevoir une dose de nirsévimab et
- perdre son immunité si elle est passive (figure 1).

L'infection au VRS peut nécessiter une consultation médicale ou une hospitalisation selon la gravité des symptômes; récupérer d'une infection confère une immunité de 100 % contre toute réinfection au VRS pour le reste de la première année de vie. La probabilité d'occurrence de chacun de ces événements dépend de certaines caractéristiques individuelles propres au nourrisson, de l'épidémiologie annuelle des infections au VRS, de la stratégie d'immunisation et de l'efficacité des produits immunisants à prévenir les infections, les consultations et les hospitalisations.

Dans le modèle, il est présumé que les produits immunisants n'ont aucune efficacité à prévenir l'infection au VRS et qu'ils ne réduisent pas la transmissibilité de l'infection. Le modèle ne tient donc pas compte d'éventuels effets d'immunité de groupe que l'utilisation de ces produits pourrait générer. L'efficacité moyenne du RSVpreF à prévenir les consultations et les hospitalisations est estimée à 51,3 % et 56,8 % respectivement, sur les 6 premiers mois de vie⁵. L'efficacité moyenne du nirsévimab à prévenir les consultations et les hospitalisations est estimée à 79,0 % et 80,6 % respectivement, sur les 150 premiers jours de vie⁹¹. Le nirsévimab peut être reçu soit à la naissance ou au cours d'une campagne de rattrapage en début de saison du VRS. Les autres détails du modèle et les hypothèses sous-jacentes sont présentés dans le document technique accompagnant l'avis.

Figure 1 Schéma du modèle épidémiologique des infections au VRS chez les nourrissons



Note : Un nourrisson naît soit prématurément ou bien à terme, et naît d'une personne vaccinée au RSVpreF ou non. Les nourrissons nés prématurément ou de personne non vaccinée n'ont aucune immunité, tout comme les nourrissons chez qui le RSVpreF n'a pas eu d'effet. Les nourrissons prématurés ou nés de personne non vaccinée peuvent recevoir une dose de nirsévimab et acquérir une immunité. En cas d'infection, les nourrissons sans immunité peuvent subir l'une des trois issues; les nourrissons avec immunité auront une infection autorésolutive (flèche pleine) ou pourront avoir besoin d'une consultation si leur immunité est uniquement contre l'hospitalisation (flèche pointillée).

Les deux premières stratégies d'immunisation considérées sont l'utilisation du RSVpreF seul et l'utilisation du nirsévimab seul chez tous les nourrissons (couvertures hypothétiques de 100 % pour chaque produit). Ceci permet de calculer le nombre nécessaire de nourrissons à vacciner^b (NNV) pour éviter une consultation et le NNV pour éviter une hospitalisation, pour chaque produit immunisant. Pour le RSVpreF seul, le NNV pour éviter une consultation a été estimé à 20, alors que le NNV pour éviter une hospitalisation a été estimé à 123. Pour le nirsévimab seul, le NNV pour éviter une consultation a été estimé à 11, alors que le NNV pour éviter une hospitalisation a été estimé à 80. Les NNV ont été calculés en comparant chaque produit à un scénario de contrôle où aucune immunisation active ou passive n'était offerte (scénario sans palivizumab).

Des stratégies d'immunisation plus précises ont ensuite été formulées en fonction des possibilités suivantes : ajout du RSVpreF seulement ou programme mixte avec les deux nouveaux produits (RSVpreF + nirsévimab), programme annuel ou saisonnier, rattrapage ou non avec le nirsévimab en début de saison pour les enfants nés en dehors de la saison du VRS, critères d'éligibilité pour l'administration du nirsévimab (tous les nourrissons, nourrissons nés de personnes non vaccinées ou seulement ceux à haut risque). Les principales stratégies d'immunisation modélisées sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 Scénarios d'immunisation modélisés

Scénario	Durée du programme		Éligibilité au nirsévimab	Rattrapage (nirsévimab)	Âge maximum (rattrapage)
	RSVpreF	Nirsévimab			
V1	Annuel	Non utilisé	-	-	-
V2	Saisonnier	Non utilisé	-	-	-
M1	Annuel	Saisonnier	Enfants à haut risque + enfants de personnes non vaccinées	Oui	8 mois
M2	Annuel	Saisonnier	Enfants à haut risque seulement	Oui	8 mois
M3	Saisonnier	Saisonnier	Enfants à haut risque + enfants de personnes non vaccinées	Oui	8 mois
M4	Saisonnier	Saisonnier	Enfants à haut risque seulement	Oui	8 mois

Note : Les enfants à haut risque sont les nourrissons prématurés nés à < 37 semaines d'âge gestationnel. La saison de VRS dure 180 jours. La couverture hypothétique du RSVpreF est de 50 %; la couverture hypothétique du nirsévimab est de 95 %. Les scénarios V1 et V2 modélisent l'utilisation du RSVpreF en combinaison avec le palivizumab, tel qu'utilisé actuellement au Québec.

^b Le terme "vacciner" est utilisé ici pour le nirsévimab pour souci de simplicité, même s'il s'agit d'un produit qui induit une immunité passive seulement et qui n'est pas considéré comme un vaccin.

Le modèle calcule, pour une cohorte de 80 000 naissances et pour chaque stratégie d'immunisation considérée, le nombre de doses administrées de RSVpreF et de nirsévimab, les nombres annuels d'hospitalisations et de consultations attribuables au VRS ainsi que les coûts associés. Les coûts du palivizumab sont estimés à partir des statistiques québécoises de la saison 2022-2023 (Dr Christian Renaud, Héma-Québec, communication personnelle). Chaque stratégie d'immunisation est comparée à la stratégie d'immunisation au palivizumab; cette comparaison permet de calculer le nombre de consultations évitées, le nombre d'hospitalisations évitées et les coûts nets de chaque stratégie d'immunisation par rapport au standard de soins actuel. Les résultats économiques sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 Résultats de l'analyse économique pour les six principaux scénarios modélisés

Scénario	Consultations évitées	Hospitalisations évitées	Doses (millions \$)	Coûts nets (millions \$)	QALY sauvés	ICER (milliers \$ par QALY sauvé)
V1	1 954 (1 753 – 2 153)	325 (259 – 391)	9,6	6,1 (3,3 – 7,6)	42 (26 – 69)	136,9 (61,0 – 241,9)
V2	1 263 (1 064 – 1 467)	258 (189 – 324)	4,5	1,9 (-0,49 – 3,1)	29 (18 – 46)	60,6 (-15,3 – 132,5)
M1	7 462 (7 276 – 7 648)	872 (813 – 932)	48,9	33,4 (26,1 – 37,4)	147 (91 – 248)	217,8 (121,8 – 362,4)
M2	3 236 (3 047 – 3 439)	406 (342 – 472)	15,1	5,0 (1,5 – 6,9)	65 (40 – 108)	70,9 (18,8 – 136,6)
M3	9 423 (9 245 – 9 596)	976 (917 – 1 034)	61,4	44,5 (36,3 – 48,9)	183 (112 – 308)	235,5 (133,1 – 395,1)
M4	2 553 (2 346 – 2 748)	339 (206 – 311)	10,0	0,77 (-2,3 – 2,3)	52 (32 – 86)	13,6 (-42,0 – 50,1)

Note : Les consultations et hospitalisations évitées sont des valeurs médianes. Les coûts sont en dollars canadiens. Les coûts nets sont les coûts totaux des doses de produits immunisants administrés, incluant des frais d'administration de 15 \$ par dose, auxquels sont soustraits les coûts du palivizumab et les coûts des consultations et des hospitalisations évitées (par rapport au scénario avec palivizumab seulement, qui constitue le standard de soins actuel). Les estimés ponctuels représentent la médiane d'un ensemble de 5 000 simulations et les intervalles de crédibilité (entre parenthèses) représentent les 10^e et 90^e percentiles du même ensemble. QALY = année de vie ajustée pour la qualité (quality-adjusted life year). ICER = indice incrémental de coût-efficacité (*incremental cost-effectiveness ratio*).

Les stratégies dont l'impact budgétaire est le plus important sont celles où le nirsévimab est offert aux nourrissons à terme nés de personnes non vaccinées, soit les stratégies M1 et M3. Ceci s'explique par le prix élevé du nirsévimab et le fait que les nourrissons à terme composent la majorité de la cohorte de naissance québécoise (environ 92,5 %). Si la couverture vaccinale du RSVpreF était plus élevée que 50 % (valeur hypothétique considérée dans les scénarios des tableaux 2 et 3), l'impact budgétaire des programmes M1 et M3 serait diminué, car le nombre d'enfants éligibles au nirsévimab serait moindre. Les stratégies M1 et M3 sont les moins rentables (ICER les plus élevés) mais permettent, de loin, les réductions les plus importantes du fardeau sanitaire.

Les stratégies d'immunisation où le nirsévimab est offert uniquement aux enfants à haut risque (prématurés), soit M2 et M4, engendrent un impact budgétaire nettement inférieur comparativement aux stratégies M1 et M3, où le nirsévimab est offert à certains nourrissons à terme. Ceci s'explique par le petit nombre, en comparaison, de nourrissons éligibles à recevoir le nirsévimab dans les stratégies M2 et M4 et par le retrait des coûts du programme actuel de palivizumab, estimés à environ 5,5 millions de dollars par an (doses seulement). Bien que la stratégie M4 soit plus coût-efficace que la stratégie M2, la réduction du fardeau sanitaire est supérieure dans la stratégie M2, où le RSVpreF est administré annuellement.

Les stratégies V1 et V2 ont des coûts nets supérieurs à ceux des stratégies correspondantes M2 et M4, car les stratégies V1 et V2 conservent l'utilisation du palivizumab chez les nourrissons prématurés de moins de 33 semaines, qui est moins rentable que le nirsévimab.

De manière générale, les stratégies saisonnières sont plus coût-efficaces que les stratégies annuelles en raison de la durée limitée de la protection conférée par le RSVpreF et le nirsévimab. Il apparaît préférable que la protection des nourrissons soit maximisée en début/milieu de saison pour rentabiliser le programme d'immunisation. L'exception est la comparaison de la stratégie M3 à la stratégie M1; dans ce cas, l'utilisation saisonnière du RSVpreF est moins coût-efficace que l'utilisation annuelle. Ce résultat s'explique de la manière suivante. Lorsque le RSVpreF est utilisé de manière saisonnière, il y aura davantage de nourrissons nés de personne non vaccinée, ce qui se traduit par une augmentation importante des nourrissons éligibles au nirsévimab. Bien que l'utilisation plus étendue du nirsévimab dans la stratégie M3 entraîne une réduction supérieure du fardeau sanitaire comparativement à la stratégie M1, le prix élevé du nirsévimab se traduit par un ICER supérieur dans la stratégie M3.

6 AUTRES ÉTUDES SUR LE COÛT-EFFICACITÉ DU NIRSEVIMAB ET DU RSVpreF

L'Agence des médicaments et des technologies de la santé au Canada (ACMTS) a récemment mené deux revues systématiques sur le coût-efficacité du nirsévimab et du RSVpreF^{4,92}. Un total de 11 études ont été incluses, dont deux au Canada. Une des études était basée sur la situation au Nunavik où l'incidence des infections graves dues au VRS est plus élevée. Dans cette étude, un programme de vaccination durant la grossesse (avec administration de nirsévimab aux enfants à haut risque) et un programme utilisant le nirsévimab pour tous les enfants étaient deux stratégies coût-efficaces ou dominantes (*cost-saving*), selon le scénario, par rapport au programme actuel. Dans les autres contextes, l'utilisation d'une stratégie universelle (RSVpreF pour toutes les personnes enceintes, nirsévimab pour tous les nouveau-nés ou combinaison des deux) n'était généralement pas considérée coût-efficace aux prix actuels des vaccins. Cette conclusion demeurerait avec l'utilisation de programmes saisonniers plutôt qu'annuels, et en l'absence de rattrapage pour les enfants nés en dehors de la saison typique de circulation du VRS.

Certaines études se sont penchées sur les prix des vaccins qui seraient associés à une stratégie universelle de vaccination coût-efficace. De façon générale, des prix plus bas que ceux actuellement listés étaient requis pour mener à un programme universel coût-efficace. Par exemple, une étude menée dans le contexte canadien concluait que le prix du RSVpreF devait être inférieur à 160 \$ par dose pour être considéré coût-efficace dans un programme universel et que le prix du nirsévimab devait être inférieur à 215 \$ par dose (perspective du système de santé, seuil de 50 000 \$/QALY)⁹³. Dans cette étude, le profil d'efficacité du RSVpreF se rapprochait davantage de celui du nirsévimab par rapport à d'autres études menées sur la question. Une analyse économique de l'ASPC montre que dans la plupart des hypothèses de prix des 2 produits, un programme nirsévimab ciblé est optimal. À un prix inférieur à 150-200 \$, le nirsévimab pour tous devient la stratégie optimale. La stratégie avec vaccin RSVpreF pour toutes les grossesses nécessite un très faible prix du vaccin pour constituer la stratégie optimale. Dans cette étude, le RSVpreF était donné à longueur d'année plutôt que de façon saisonnière, ce qui réduisait son coût-efficacité.

7 STRATÉGIES POSSIBLES D'IMMUNISATION

Les stratégies d'immunisation considérées dans la modélisation effectuée sont différentes combinaisons générées à partir des options suivantes :

- 1- nouveau produit unique contre stratégie mixte,
- 2- stratégie annuelle contre stratégie saisonnière,
- 3- critères d'éligibilité pour le nirsévimab et
- 4- possibilité de rattrapage au nirsévimab en début de saison.

Une stratégie utilisant seulement le RSVpreF est peu envisageable, car cela ne protégerait pas suffisamment les nourrissons à risque plus élevé, notamment les enfants nés prématurément. En effet, pour que le RSVpreF soit efficace, les anticorps produits par la personne enceinte doivent ensuite être transférés au fœtus par voie transplacentaire. Une naissance prématurée peut ainsi interrompre le processus d'immunisation, réduisant alors l'efficacité du RSVpreF dans cette population. Même si l'utilisation du palivizumab était maintenue pour protéger les nourrissons à très haut risque, les nourrissons prématurés mais autrement en bonne santé nés entre 33 et 37 semaines de gestation demeureraient non protégés dans un tel programme, soulevant des enjeux d'équité importants.

Les stratégies mixtes M1 et M3 offrent le nirsévimab aux enfants à terme nés de personnes non vaccinées, expliquant leur impact budgétaire élevé. Ces stratégies sont également peu attrayantes d'un point de vue de coût-efficacité, avec des ICER de plus de 200 000 \$ par QALY sauvé. Les stratégies M2 et M4 offrent le nirsévimab seulement aux nourrissons à haut risque d'infection grave, ce qui diminue le nombre de doses administrées. La stratégie M4 est presque neutre d'un point de vue budgétaire (coûts nets de seulement 0,79 M par année), les coûts du RSVpreF étant pratiquement compensés par le remplacement du palivizumab par le nirsévimab.

Il est possible de comparer directement les stratégies M2 et M4 entre elles d'un point de vue de coût-efficacité. La stratégie M2 sauve environ 13 QALY de plus que la stratégie M4, au coût net supplémentaire de 4,3 M de dollars. Lorsqu'on compare M2 à M4 directement, l'ICER est d'environ 331 000 \$ par QALY sauvé, ce qui est supérieur à l'ordre de grandeur des seuils généralement employés. La stratégie mixte M4 où les deux nouveaux produits sont employés de manière saisonnière, avec rattrapage pour le nirsévimab, semble donc la plus intéressante d'un point de vue coût-efficacité. Par contre, la faisabilité d'un programme annuel de vaccination au RSVpreF (stratégie M2) serait possiblement meilleure d'un point de vue logistique, d'autant plus que la fenêtre de vaccination au RSVpreF est étroite (entre 32 et 36 semaines de grossesse) et distincte de la fenêtre de vaccination contre la coqueluche (entre 26 et 32 semaines). L'ICER de la stratégie annuelle M2 semble également acceptable considérant les seuils généralement employés.

Dans les stratégies présentées aux tableaux 2 et 3, l'âge maximal d'éligibilité au rattrapage est établi à 8 mois. Ce choix est calqué sur les recommandations des CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) américains et est justifié par les gains modestes à réaliser en matière d'hospitalisations au-delà de l'âge de 8 mois, et aussi parce que ça permet d'immuniser tous les nourrissons durant leur première saison VRS. Toutefois, réduire l'âge d'éligibilité au rattrapage de quelques mois (par exemple à 6 mois comme pour le palivizumab chez les nourrissons nés à < 33 semaines de gestation autrement en bonne santé) pourrait être envisageable si l'on souhaite diminuer l'impact budgétaire et améliorer le coût-efficacité du programme. En effet, si le rattrapage est plus limité, un nombre moindre de doses de nirsévimab sera administré, tout en minimisant l'augmentation du fardeau des hospitalisations en raison du risque modeste d'hospitalisation entre l'âge de 6 et 8 mois comparativement au risque en bas de 6 mois (voir annexe 1).

Il est important de souligner que les résultats rapportés ici dépendent d'une couverture hypothétique du RSVpreF de 50 % pour tous les scénarios mixtes du modèle. Advenant que la couverture atteinte avec le RSVpreF soit significativement plus élevée que 50 %, un programme populationnel où le nirsévimab est offert à tous les nourrissons nés de personne non vaccinée pourrait s'avérer plus abordable. En contrepartie, si la couverture au RSVpreF était significativement plus faible, offrir le nirsévimab aux nourrissons à terme nés de personne non vaccinée entraînera vraisemblablement un impact budgétaire trop élevé (voir annexe 1).

Si le prix du nirsévimab était révisé à la baisse pour se rapprocher davantage du prix du RSVpreF, le coût-efficacité des stratégies offrant le nirsévimab à des nourrissons à faible risque d'infection grave pourrait devenir beaucoup plus avantageux (voir annexe 1).

La discussion des stratégies d'immunisation repose, en grande partie, sur les résultats du modèle décrit brièvement dans la section 7 et détaillé dans le document technique accompagnant cet avis. Ce modèle comporte toutefois certaines limites qui peuvent affecter l'interprétation des résultats. D'abord, le modèle ne considère que les nourrissons prématurés comme groupe à haut risque d'infection grave dans l'évaluation économique. Les autres nourrissons à haut risque (ex. : maladie cardiaque congénitale hémodynamiquement significative, bronchodysplasie pulmonaire, fibrose kystique, nourrissons habitant dans des communautés éloignées) n'ont pas été considérés dans le modèle spécifiquement par souci de simplicité et de disponibilité des données. Ces groupes d'individus sont toutefois relativement petits en comparaison avec la population générale, et donc affecteront peu les résultats économiques à l'échelle populationnelle. De plus, ces groupes sont déjà ciblés par le palivizumab, qui sera vraisemblablement remplacé par le nirsévimab (moins cher et au moins aussi efficace). De plus, le modèle suit les nourrissons durant leur première année de vie seulement et ne considère pas les réinfections au VRS. L'indication de Santé Canada d'offrir le nirsévimab à certaines populations à très haut risque au début de leur deuxième saison de VRS n'a donc pas été considérée dans les résultats économiques. On s'attend toutefois à ce que le remplacement du palivizumab par le nirsévimab dans ces groupes à très haut risque durant la deuxième saison de VRS réduise les coûts tout en augmentant la prévention d'issues de santé.

Enfin, les résultats du modèle reposent également sur un critère d'éligibilité important : seuls les nourrissons sans antécédent d'infection au VRS sont éligibles à recevoir le nirsévimab. Ce critère a été employé pour simplifier la conception du modèle. Cependant, l'emploi des antécédents d'infection comme critère d'éligibilité n'est pas applicable sur le terrain, car plusieurs infections ne sont pas détectées. Dans la réalité, certains nourrissons auront déjà fait une infection au VRS avant de recevoir leur dose de nirsévimab, ce qui implique que le modèle sous-estime systématiquement le nombre de doses administrées. Ce biais devrait toutefois être relativement faible, car il est causé en grande majorité par les infections au VRS acquises hors saison.

Outre les enjeux de rentabilité économique, d'autres éléments du cadre Erickson, De Wals et Farand⁶ doivent être considérés lors du choix de stratégie. Le fardeau des épidémies annuelles du VRS mérite d'être prévenu, autant chez les jeunes enfants à risque que chez les nourrissons en santé nés à terme. Les saisons VRS hâtives et très intenses de 2021-22 et 2022-23 ont illustré le poids de ce fardeau sur les capacités du système de soins de santé des enfants au Québec. D'ailleurs, le début atypique de ces deux dernières saisons suggère qu'une stratégie de vaccination ou d'immunoprophylaxie saisonnière devra s'appliquer avec une certaine flexibilité au niveau des dates de début et de fin, afin de s'assurer que la période de protection optimale corresponde bien à la période de risque.

En termes d'immunoprophylaxie contre le VRS, le produit utilisé présentement, le palivizumab, est uniquement offert à des groupes d'enfants plus à risque^{2,87}. En 2021-22 et 2022-23, une moyenne de 1 566 enfants par saison ont reçu le palivizumab au Québec (annexe 3). Le tableau stratifie l'utilisation du palivizumab par critère d'admissibilité durant les deux dernières saisons (communication personnelle, Dr Christian Renaud, Héma-Québec). L'enveloppe budgétaire en 2015-16 pour le programme de palivizumab était de 8,9 millions de dollars⁹⁴. Le nirsévimab offre plusieurs avantages comparativement au palivizumab : durée de protection permettant une dose unique comparativement à l'administration mensuelle du palivizumab; efficacité au moins aussi bonne et même potentiellement meilleure⁷⁷, même si des comparaisons directes entre les deux produits n'ont pas été effectuées; innocuité comparable; coûts du produit plus bas pour une administration saisonnière. De plus, rappelons que la vaccination RSVpreF durant la grossesse ne protégerait pas les enfants nés prématurément avant le développement et le transfert des anticorps par leur parent enceinte.

En 2023, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a réalisé une évaluation du nirsévimab à des fins de couverture dans un contexte de santé publique et non dans un contexte d'évaluation pour inscription sur les listes des médicaments. La recommandation fut de ne pas rembourser le nirsévimab pour la saison 2023-2024⁹⁵. Cependant, il a maintenu le dossier à l'étude, afin de procéder à une réévaluation pour la saison 2024-2025.

Le tableau 4 ci-dessous décrit les principaux avantages et inconvénients potentiels d'une stratégie nirsévimab seul, stratégie vaccin RSVpreF seul, ou stratégie mixte (RSVpreF et nirsévimab chez enfants à haut risque +/- de parent enceinte non immunisé) pour la prévention du VRS chez les nourrissons.

Tableau 4 Principaux avantages et inconvénients potentiels des stratégies potentielles d'immunisation pour prévenir l'infection grave par le VRS chez les nourrissons

Stratégie	Avantages	Inconvénients
Nirsévimab (en général)	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité supérieure au RSVpref, avec déclin plus lent dans le temps • Anticorps donnés directement au nourrisson (ne dépend pas d'un transfert transplacentaire) • Programme universel préviendrait le plus grand nombre de consultations et d'hospitalisations • Excellent profil d'innocuité 	<ul style="list-style-type: none"> • Coût par dose plus élevé • Requiert potentiellement deux types de lieux de vaccination différents pour le même programme (à la naissance, c'est-à-dire pouponnière/maison de naissance, et rattrapage) • Coût net élevé par issue prévenue si donné à tous les nourrissons • Données d'efficacité indirectes seulement (niveaux d'anticorps et non pas efficacité clinique) chez certains groupes à haut risque • Acceptabilité inconnue mais couvertures très élevées en Espagne et la demande dépasse la disponibilité aux États-Unis en 2023-24
RSVpref seul	<ul style="list-style-type: none"> • Protection présente dès la naissance • Réponse immunitaire polyclonale (potentiellement plus résistante à l'évolution de la protéine F virale) • Moins coûteux par dose 	<ul style="list-style-type: none"> • EV plus faible que nirsévimab, avec déclin plus marqué dans le temps • Transfert d'anticorps inadéquat si réponse immunitaire faible, naissance < 2 semaines post-vaccination ou prématurité • Immunoprophylaxie pour prématurés à haut risque avec structure pour l'administration de celle-ci demeure nécessaire • Risque potentiel de prématurité qui ne peut être ni confirmé ni exclu pour le moment • Utilisation lors de grossesses à risque n'a pas été étudiée • Acceptabilité générale des vaccins durant la grossesse est sous-optimale et pourrait être même plus faible pour RSVpref (couverture < 20 % aux États-Unis actuellement) • Ne pourrait pas être donné en même temps que vaccin dcaT car autorisé entre 32 et 36 semaines de gestation
Mixte	<ul style="list-style-type: none"> • Pourrait prévenir un grand nombre d'hospitalisations et de consultations tout en réduisant l'impact budgétaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Plus complexe à administrer avec multiples lieux pour l'administration requis • Plus complexe à expliquer au public et aux fournisseurs de soins • Enjeu d'équité potentiel à offrir un vaccin moins cher et moins efficace durant la grossesse et que, si refusé, le nourrisson recevrait un produit immunisant plus cher et plus efficace

8 CONSIDÉRATIONS D'ACCEPTABILITÉ

L'acceptabilité par la population est une considération particulièrement importante dans l'évaluation actuelle des différentes stratégies d'immunisation pour le VRS puisqu'elles impliquent l'introduction de nouveaux produits immunisants dans le calendrier régulier de vaccination, avec des programmes très différents.

Dans une étude réalisée en 2020 chez plus de 5 600 parents de pays à revenu moyen-élevé, seuls 36 % des répondants affirmaient avoir un niveau de connaissances de base ou bon au sujet du VRS⁹⁶. Cependant, un sondage réalisé en 2023 auprès de parents d'enfants prématurés canadiens démontrait que ceux-ci sont très sensibilisés à l'existence et à la sévérité potentielle d'une infection par le VRS, avec 96 % qui connaissaient l'existence de ce virus à leur congé de l'unité néonatale. Par contraste, seulement 37 % affirmaient avoir entendu parler du VRS avant d'y être admis⁹⁷. La saison 2022-2023 de VRS fut toutefois très médiatisée pour son ampleur et il est possible que les connaissances des parents se soient améliorées. D'ailleurs, dans un sondage sur les produits immunisants contre le VRS réalisé au Québec à l'automne 2023 auprès de 834 personnes enceintes et partenaires de personnes enceintes, la majorité des répondants connaissaient au moins quelques faits sur le VRS (n = 566, 67,8 %) (communication personnelle È. Dubé, données préliminaires). Une meilleure compréhension des conséquences potentielles d'une infection par le VRS contribuerait certainement au succès d'un programme public d'immunisation. Il est d'ailleurs probable que l'acceptabilité soit plus grande chez les parents d'enfants à risque de maladie sévère à VRS, puisque ceux-ci sont en général plus sensibilisés aux conséquences potentielles de cette infection.

Selon une étude réalisée au Québec en 2016, des femmes autrement favorables à la vaccination peuvent parfois être plus hésitantes par rapport à l'idée d'être vaccinées pendant leur grossesse. Les considérations de sécurité sont principalement évoquées pour expliquer cette ambivalence⁹⁸. Dans le récent sondage québécois sur les produits immunisants contre le VRS mentionné plus haut, la majorité des participants considéraient la sécurité comme le facteur le plus important dans leur prise de décision face à ces produits (communication personnelle È. Dubé, données préliminaires). L'historique d'échecs dans le développement d'un vaccin efficace et sécuritaire contre le VRS⁷ pourrait amplifier la méfiance par rapport à ceux-ci. De même, il est possible que l'interruption récente de l'étude de GSK²¹, ainsi que le signal non significatif d'augmentation de la prématurité dans les études de phases 2b et 3 du RSVpreF^{76,85} contribuent à semer un doute sur l'innocuité du vaccin pour les personnes enceintes. Une surveillance prospective des manifestations cliniques indésirables, et plus spécifiquement du risque de naissance prématurée, sera essentielle pour soutenir la confiance de la population et l'acceptabilité envers ce vaccin.

Les vaccins recommandés en grossesse se sont multipliés au cours des dernières années avec trois vaccins présentement offerts aux personnes enceintes (rappel de dcaT pour la coqueluche, COVID-19 et influenza). Les couvertures vaccinales québécoises en cours de grossesse de 70,8 % pour la coqueluche et 31,8 % pour l'influenza en 2021 (communication personnelle M. Kiely, données préliminaires) demeurent moindres que celles pour les vaccins du calendrier régulier pédiatrique. À titre comparatif, en 2021, 90 % des enfants québécois de 15 mois avaient reçu l'ensemble des vaccins recommandés pour l'âge^{99,100}. Toutefois, dans un sondage québécois réalisé chez les personnes enceintes et partenaires de personnes enceintes, l'intention vaccinale des participants était élevée avec 88,9 % (n = 742) d'entre eux qui accepteraient de recevoir un vaccin contre le VRS en grossesse si celui-ci était recommandé par les autorités sanitaires. Plus des deux tiers des répondants (n = 569, 68,7 %) disait préférer recevoir le vaccin en grossesse plutôt que de faire administrer un anticorps monoclonal à leur nourrisson (communication personnelle È. Dubé, données préliminaires). Il est probable que cette réponse soit motivée par le désir que le nouveau-né ne subisse pas d'effets secondaires reliées à l'administration d'un produit immunisant. Par ailleurs, la recommandation d'un vaccin par les professionnels de la santé exerce une forte influence sur l'intention de vaccination chez les personnes enceintes¹⁰¹. Selon une étude publiée en 2020 chez 1 135 professionnels de la santé canadiens, si des considérations logistiques limitaient la capacité de plusieurs à offrir la vaccination en grossesse, une grande majorité la soutenait et était confiante dans sa capacité à donner des recommandations à ce sujet¹⁰². Au sujet du vaccin VRS spécifiquement, bien qu'aucune donnée canadienne ne soit disponible, un sondage réalisé au Royaume-Uni a démontré que 81 % des professionnels de la santé offriraient « définitivement » ou « probablement » ce vaccin à leurs patients enceintes s'il était recommandé¹⁰³.

Aux États-Unis, seul pays où un programme incluant le RSVpreF a été implanté pour la saison 2023-2024, la couverture vaccinale durant la grossesse est faible avec seulement 16,2 % en date du 27 janvier 2024¹⁰⁴. Il faut noter que cette faible couverture est dans le contexte où l'accès au RSVpreF a été relativement limité dans certaines régions pour des raisons de logistique et que les personnes enceintes non vaccinées contre le VRS ont accès au nirsévimab pour leur nourrisson, quel que soit son état de santé.

9 CONSIDÉRATIONS DE FAISABILITÉ

La faisabilité est à considérer dans l'évaluation des différentes stratégies d'immunisation pour le VRS, d'autant plus que les produits disponibles le sont pour deux populations différentes (personnes enceintes et nourrissons) et que le VRS est une maladie saisonnière.

Un programme saisonnier de vaccination contre le VRS chez les personnes enceintes partagerait cette caractéristique avec celui de la vaccination contre l'influenza et potentiellement avec celui contre la COVID-19. Cependant, contrairement à ces deux vaccins, le vaccin RSVpreF ne peut être administré que lors du troisième trimestre de grossesse et a ainsi été approuvé par Santé Canada pour une utilisation entre 32 et 36 semaines de grossesse. Cette fenêtre d'administration est sensiblement différente de celle du vaccin coqueluche, recommandé entre la 26^e et la 32^e semaine de grossesse. Cette différence ajoute une complexité supplémentaire à un potentiel programme de vaccination des personnes enceintes, qu'il soit saisonnier ou annuel.

Un programme universel de nirsévimab en pouponnière et en maisons de naissance serait faisable. Des produits immunisants tels les immunoglobulines hyperimmunes pour l'hépatite B et le vaccin pour l'hépatite B sont déjà administrés à l'occasion, dans ces contextes. La complexité d'un programme saisonnier réside principalement en l'administration d'un rattrapage pour les bébés nés hors de la saison du VRS. Le calendrier régulier de vaccination comprend présentement des vaccins à 2 mois, 4 mois et 12 mois¹⁰⁵. Il pourrait être difficile de faire coïncider l'administration du nirsévimab avec les autres vaccins par le CLSC. Un programme d'administration du nirsévimab ciblant sélectivement les nourrissons à risque serait potentiellement plus simple à implanter. En effet, la transition serait plus naturelle avec le programme actuel d'immunoprophylaxie par palivizumab, bien que la population considérée à risque pour un programme de nirsévimab pourrait potentiellement inclure tous les bébés prématurés (nés à moins de 37 semaines de grossesse) lors de leur première saison de VRS, en plus de ceux nés à moins de 33 semaines de grossesse et âgés de moins de 6 mois au moment du début de la saison du VRS.

Par ailleurs, l'implantation d'un programme saisonnier d'immunisation contre le VRS, que ce soit avec le nirsévimab ou le RSVpreF, augmenterait la pression sur les structures de vaccination déjà très sollicitées durant la saison des virus respiratoires.

Dans le cas d'un programme mixte qui combinerait le nirsévimab et le vaccin RSVpreF, il pourrait s'avérer complexe pour les professionnels de la santé de comprendre et d'appliquer les stratégies selon le groupe visé. Les recommandations sur les indications des différents produits devront être très claires, afin de faciliter le counseling. De plus, ce n'est pas toujours le même professionnel qui assure le suivi de grossesse et le suivi du nouveau-né. Ceci engendre notamment le risque d'une confusion où à la fois le vaccin maternel et l'anticorps monoclonal seraient donnés. Bien que le risque d'effet indésirable soit potentiellement minime, il n'est probablement pas nécessaire d'administrer les deux produits si le vaccin a été donné au moins deux semaines avant la naissance d'un bébé né à terme. Certaines personnes enceintes pourraient aussi décider de refuser le vaccin RSVpreF, afin que le nirsévimab soit offert à leur nourrisson. Ces éventualités ont le potentiel de nuire au rendement de la stratégie sélectionnée.

10 CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

D'autres juridictions, tels les États-Unis, ont inclus le vaccin RSVpreF ainsi que le nirsévimab dans leur programme public de vaccination offrant ainsi la possibilité à tous les nourrissons d'être protégés contre les infections sévères à VRS⁵. Si une stratégie sélective d'administration du nirsévimab aux nourrissons à risque était sélectionnée, ceci pourrait être considéré comme inéquitable pour les autres nouveau-nés québécois. De même, une administration saisonnière du nirsévimab qui ne serait pas couplée à un rattrapage pour les enfants admissibles nés hors de la saison du VRS pourrait être jugée inéquitable pour ceux-ci. Dans un contexte de ressources limitées, il peut néanmoins être adéquat et équitable de prioriser les groupes les plus à risque, afin de ne pas mobiliser des budgets qui pourraient servir au développement d'autres programmes de santé publique tout aussi importants.

Les nourrissons issus de milieux ou de populations ayant un accès plus limité aux soins prénataux pourraient être défavorisés par une stratégie qui prioriserait la vaccination des personnes enceintes plutôt qu'une administration universelle du nirsévimab. En effet, celles-ci sont plus à risque de manquer la fenêtre d'opportunité vaccinale que les nouveau-nés, par le contact systématique de ces derniers avec le système de santé à leur naissance.

Le fait d'exposer la personne enceinte à un vaccin et aux effets secondaires potentiels de celui-ci sans bénéfice important pour elle-même soulève certaines questions éthiques. Cette mesure est similaire à l'administration du rappel de vaccin dcaT en grossesse. En effet, bien qu'une protection contre la coqueluche puisse être profitable pour la personne enceinte, l'objectif est principalement de prévenir la coqueluche chez les nouveau-nés par leur immunisation passive. Ce vaccin est recommandé par le CIQ depuis 2018 et la stratégie est considérée acceptable d'un point de vue éthique, car elle permet la prévention d'infections grave chez l'enfant à naître. La personne enceinte peut percevoir la protection de son nouveau-né contre les maladies graves comme un bénéfice pour elle-même. Cependant, une attention particulière doit être portée par les vaccinateurs, afin de s'assurer que les risques et les bénéfices de la vaccination soient bien compris. Le consentement doit inclure l'absence de bénéfices prouvés pour la personne elle-même, les effets secondaires, les bénéfices pour l'enfant à naître, ainsi qu'une transparence quant au signal d'augmentation de la prématurité malgré qu'il soit non statistiquement significatif. Il est aussi utile de rappeler comme susmentionné, qu'en cas d'une stratégie mixte, certaines personnes enceintes pourraient aussi décider de refuser le vaccin RSVpreF, afin que le nirsévimab soit offert à leur nourrisson.

Par ailleurs, des études post-commercialisation et un suivi étroit des manifestations cliniques inhabituelles survenant après la vaccination seront également nécessaires après l'implantation du vaccin et/ou de l'anticorps monoclonal. Cela permettra de s'assurer que la balance entre les risques pour la personne immunisée et les bénéfices attendus demeurent en faveur de l'administration du produit.

Considérant la complexité des enjeux éthiques soulevés ci-haut, le CIQ a demandé au Comité d'éthique de santé publique (CESP) de se pencher sur la question. Une recommandation pour l'utilisation du vaccin RSVpreF a été jugée acceptable du point de vue éthique par ce comité¹⁰⁶. Celui-ci considère qu'en raison de la nature hypothétique du risque de prématurité, l'administration du vaccin en grossesse ne contreviendrait pas à la valeur de non-malfaisance. L'avis du CESP souligne toutefois l'importance de la divulgation de ce risque théorique, et ce en vertu de la valeur de transparence et du respect de l'autonomie des personnes enceintes. Conformité avec le Canada et d'autres pays

La majorité des autres juridictions n'ont pas formulé de recommandations sur l'utilisation du nirsévimab ou du RSVpreF. Toutefois, dans quelques pays européens comme l'Espagne et la France, le nirsévimab a été recommandé pour tous les nourrissons et un programme d'immunisation a démarré durant la saison 2023-2024. Des premières évaluations terrain ont conclu que l'efficacité du nirsévimab dans le cadre de programmes à grande échelle semblait similaire à celle observée dans les essais cliniques¹⁰⁷.

Aux États-Unis, un programme universel a aussi été recommandé. Le RSVpreF est recommandé aux personnes enceintes et le nirsévimab est recommandé pour les nourrissons de moins de 8 mois au début de la saison si la mère n'a pas reçu le RSVpreF. Dans certains cas, le nirsévimab est recommandé même si le RSVpreF a été administré, par exemple s'il a été donné moins de 2 semaines avant l'accouchement.

En Angleterre, il a été proposé d'implanter un programme d'immunisation avec le RSVpreF ou le nirsévimab si le produit peut être obtenu à un prix considéré coût-efficace. Une administration à longueur d'année a été proposée, ce qui diffère de la majorité des autres juridictions où une administration saisonnière avec rattrapage est recommandée. Un programme n'a toutefois pas été mis en œuvre durant la saison 2023-2024.

Au Canada, le Comité consultatif national de l'immunisation a proposé de viser l'immunisation de tous les nourrissons avec le nirsévimab, en priorisant certains groupes plus à risque dans un premier temps. En fonction des données actuellement disponibles, un programme public utilisant le RSVpreF n'a pas été recommandé pour le moment.

11 CAPACITÉ D'ÉVALUATION ET QUESTIONS POUR DES RECHERCHES FUTURES

Surveillance et recherche

Plusieurs éléments de surveillance et de recherche seront indispensables pour évaluer et optimiser un futur programme d'immunisation qui vise à protéger les nourrissons contre le VRS :

- Une surveillance étroite de l'évolution des connaissances, surtout aux États-Unis où un programme de vaccination RSVpreF durant la grossesse est en place depuis l'automne dernier.
- Estimation du fardeau d'hospitalisations (c'est-à-dire réseau Hospivir) pour le VRS chez les nourrissons et jeunes enfants au Québec.
- Estimation du fardeau de consultations à l'urgence pour le VRS chez les nourrissons et jeunes enfants au Québec, à partir des banques administratives.
- Exploration de la possibilité de mesurer le fardeau de consultations ambulatoires pour le VRS chez les nourrissons et jeunes enfants au Québec, à partir du réseau des cliniques sentinelles.
- Exploration de la possibilité d'estimer le fardeau des décès dus au VRS chez les nourrissons et jeunes enfants au Québec, à partir des banques administratives.
- Études devis test-négatif dans le réseau hospitalier pour mesurer l'efficacité réelle du nirsévimab et RSVpreF pour prévenir les hospitalisations et les complications (c'est-à-dire admissions aux soins intensifs).
- Surveillance de l'évolution moléculaire du VRS pour des mutations conférant une résistance au nirsévimab et/ou un échappement immunitaire au vaccin RSVpreF. Mise en place du séquençage de nouvelle génération au Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ) en cours. Étude internationale en cours²⁴.
- Suivi des couvertures vaccinales nirsévimab et RSVpreF.
- Suivi des manifestations cliniques inhabituelles à la suite de l'immunisation nirsévimab et RSVpreF.

12 CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Le CIQ a discuté de l'ensemble des données relatives à la vaccination en cours de grossesse avec le RSVpreF. Il faut prendre en considération que l'autre nouvelle stratégie d'immunisation autorisée, le nirsévimab, un anticorps monoclonal donné aux nourrissons, offre vraisemblablement une protection plus élevée et de plus longue durée que le RSVpreF. Le nirsévimab a fait l'objet d'une évaluation par l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Toutefois, l'issue de la recommandation et la disponibilité du produit au Québec pour la saison 2024-2025 sont encore incertaines au moment de la rédaction du présent avis.

Advenant que le nirsévimab ne soit pas disponible en 2024-2025 ou qu'il ne soit recommandé qu'aux nourrissons à haut risque d'infection grave au VRS (par exemple avec prématurité, maladie cardiaque congénitale hémodynamiquement significative, bronchodysplasie pulmonaire, etc.), le CIQ recommanderait un programme public de vaccination saisonnier des personnes enceintes avec le RSVpreF, compte tenu du fardeau majeur de ce virus chez les nouveau-nés et pour le système de santé pédiatrique au Québec.

Le vaccin RSVpreF a été approuvé par Santé Canada pour une administration entre 32 et 36 semaines de gestation, afin de mitiger un risque hypothétique et non confirmé de naissance prématurée signalé dans les études de phase 3. Aucun risque de prématurité associé à l'utilisation de ce vaccin n'a été mis en évidence dans les pays à revenu élevé comme le Canada. L'autorisation plus restreinte du RSVpreF entre les semaines 32 et 36 de gestation limitera vraisemblablement la capacité à obtenir une couverture vaccinale élevée. Une stratégie basée principalement sur la vaccination des personnes enceintes ne pourrait atteindre ses objectifs si seule une minorité de personnes recevait le vaccin.

Le CIQ note également les éléments opérationnels suivants pour la vaccination avec le RSVpreF entre les semaines 32 et 36 de gestation durant ou en amont de la saison du VRS :

- Comme pour les autres vaccins, le professionnel de la santé devrait discuter des avantages et inconvénients du RSVpreF et obtenir un consentement éclairé, incluant la discussion qu'un risque accru de prématurité suivant la vaccination ne peut totalement être exclu pour le moment.
- Les bénéfices de la vaccination seront plus importants pour les nourrissons qui en seront à leurs premiers mois de vie durant la saison du VRS. Par exemple, pour une saison typique du VRS débutant en novembre, un programme de vaccination offert entre les mois de septembre et janvier, qui tient compte du délai entre l'administration du RSVpreF et la naissance, est plus susceptible de permettre la prévention d'une hospitalisation due au VRS chez le nourrisson.
- Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration d'une seconde dose de RSVpreF lors d'une grossesse ultérieure.

- Le RSVpreF peut être envisagé indépendamment des antécédents d'infection antérieure au VRS.
- La réponse au RSVpreF pourrait être moindre chez les personnes enceintes immunodéprimées, mais une telle condition ne représente pas une contre-indication ou une précaution à la vaccination.

Ces recommandations s'appliquent uniquement à la saison 2024-2025. La pertinence d'un programme public d'immunisation avec le RSVpreF pourrait être revue à la lueur des nouvelles données sur le RSVpreF et selon la disponibilité et les indications d'utilisation du nirsévimab pour les saisons subséquentes.

13 RÉFÉRENCES

1. Friedman JN, Rieder MJ, Walton JM, Canadian Paediatric Society, Acute Care Committee, Drug Therapy and Hazardous Substances Committee. Bronchiolitis: Recommendations for diagnosis, monitoring and management of children one to 24 months of age. *Paediatr Child Health*. 2014;19(9):485-498. doi : 10.1093/pch/19.9.485
2. Renaud C, Khalil R. Informations sur la disponibilité du Synagis pour la saison 2023-2024 (HQ-23-035). Héma-Québec; 2023. <https://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/francais/hopitaux/23-035.pdf>
3. Government of Canada. Summary basis of decision for Beyfortus. Accessed December 7, 2023. <https://dhpp.hpfb-dgpsa.ca/review-documents/resource/SBD1686249847840>
4. Brown R, Tiggelaar S, Tsoi B, Cromwell I. Cost-effectiveness of nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus infection in infants. *Can J Health Technol*. 2023;3(10).
5. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, *et al*. Use of the Pfizer respiratory syncytial virus vaccine during pregnancy for the prevention of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease in infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(41):1115-1122. doi : 10.15585/mmwr.mm7241e1
6. Erickson LJ, De Wals P, Farand L. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine*. 2005;23(19):2470-2476. doi : 10.1016/j.vaccine.2004.10.029
7. Karron R. Chapter 52 Respiratory Syncytial Virus Vaccines and Monoclonal Antibodies. Walter A OW, Offit PA, Edwards KM and Plotkin SA, ed. In: *Plotkin's Vaccines*. 8th ed.; 2022:2462-2578.
8. Kim HW, Canchola JG, Brandt CD, *et al*. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969;89(4):422-434. doi : 10.1093/oxfordjournals.aje.a120955
9. National Advisory Committee on Immunization. Recommended use of palivizumab to reduce complications of respiratory syncytial virus infection in infants. Published online June 1, 2022. Accessed December 7, 2023. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/palivizumab-infection-virus-respiratoire-syncytial-nourrissons.html>
10. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102(3 Pt 1):531-537.
11. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, *et al*. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):532-540. doi : 10.1067/s0022-3476(03)00454-2

12. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, *et al.* Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(1):e2-e21. doi : 10.1016/S1473-3099(22)00291-2
13. Carbonell-Estrany X, Simões EAF, Dagan R, *et al.* Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics.* 2010;125(1):e35-51. doi : 10.1542/peds.2008-1036
14. Walker P. FDA advisers turn down new RSV drug. Published June 3, 2010. Accessed December 7, 2023. <https://www.medpagetoday.com/publichealthpolicy/fdageneral/20456>
15. Simões EAF, Forleo-Neto E, Geba GP, *et al.* Suptavumab for the prevention of medically attended respiratory syncytial virus infection in preterm infants. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4400-e4408. doi : 10.1093/cid/ciaa951
16. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(1):277-319. doi : 10.1128/CMR.00010-16
17. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, *et al.* Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants. *N Engl J Med.* 2020;383(5):426-439. doi : 10.1056/NEJMoa1908380
18. Merck Sharp & Dohme LLC. A phase 3, multicenter, randomized, partially blinded, palivizumab-controlled study to evaluate the safety, efficacy, and pharmacokinetics of MK-1654 in infants and children at increased risk for severe RSV disease. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04938830); 2023. Accessed December 12, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04938830>
19. Merck Sharp & Dohme LLC. A phase 2b/3 double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of MK-1654 in healthy pre-term and full-term infants. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04767373); 2023. Accessed December 12, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04767373>
20. Dieussaert I, Hyung Kim J, Luik S, *et al.* RSV prefusion f protein-based maternal vaccine - preterm birth and other outcomes. *N Engl J Med.* 2024;390(11):1009-1021. doi : 10.1056/NEJMoa2305478
21. GSK. RSVPreF3 OA, sponsor briefing document: vaccines and related biological products advisory committee. 2023. <https://www.fda.gov/media/165621/download>
22. Johnson PR, Spriggs MK, Olmsted RA, Collins PL. The G glycoprotein of human respiratory syncytial viruses of subgroups A and B: extensive sequence divergence between antigenically related proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84(16):5625-5629. doi : 10.1073/pnas.84.16.5625
23. Papenburg J, Carbonneau J, Hamelin MÈ, *et al.* molecular evolution of respiratory syncytial virus fusion gene, Canada, 2006–2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(1):120-124. doi : 10.3201/eid1801.110515
24. Wilkins D, Langedijk AC, Lebbink RJ, *et al.* Nirsevimab binding-site conservation in respiratory syncytial virus fusion glycoprotein worldwide between 1956 and 2021: an analysis of observational study sequencing data. *Lancet Infect Dis.* 2023;23(7):856-866. doi :10.1016/S1473-3099(23)00062-2

25. Papenburg J, Hamelin MÈ, Ouhoumane N, *et al.* Comparison of risk factors for human metapneumovirus and respiratory syncytial virus disease severity in young children. *J Infect Dis.* 2012;206(2):178-189. doi :10.1093/infdis/jis333
26. American Academy of Pediatrics R. Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases. 32^{ed}. *American Academy of Pediatrics.* Published online 2021.
27. Suh M, Movva N, Jiang X, *et al.* respiratory syncytial virus is the leading cause of united states infant hospitalizations, 2009–2019: a study of the national (nationwide) inpatient sample. *J Infect Dis.* 2022;226(Supplement_2):S154-S163. doi : 10.1093/infdis/jiac120
28. Li Y, Wang X, Blau DM, *et al.* Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10340):2047-2064. doi : 10.1016/S0140-6736(22)00478-0
29. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, *et al.* Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *Lancet.* 2023;401(10389):1669-1680. doi : 10.1016/S0140-6736(23)00811-5
30. Wilkins D, Yuan Y, Chang Y, *et al.* Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. *Nat Med.* 2023;29(5):1172-1179. doi : 10.1038/s41591-023-02316-5
31. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child.* 1986;140(6):543-546. doi : 10.1001/archpedi.1986.02140200053026
32. Zylbersztejn A, Pembrey L, Goldstein H, *et al.* Respiratory syncytial virus in young children: community cohort study integrating serological surveys, questionnaire and electronic health records, Born in Bradford cohort, England, 2008 to 2013. *Euro Surveill.* 2021;26(6). doi : 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.6.2000023
33. Gilca R, Billard MN, Zafack J, *et al.* Effectiveness of palivizumab immunoprophylaxis to prevent respiratory syncytial virus hospitalizations in healthy full-term <6-month-old infants from the circumpolar region of Nunavik, Quebec, Canada. *Prev Med Rep.* 2020;20:101180. doi : 10.1016/j.pmedr.2020.101180
34. Bourdeau M, Vadlamudi NK, Bastien N, *et al.* Pediatric rsv-associated hospitalizations before and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Network Open.* 2023;6(10):e2336863. doi : 10.1001/jamanetworkopen.2023.36863
35. Gouvernement du Canada (Agence de la santé publique du Canada). Détection de virus des voies respiratoires au Canada. Consulté le 8 décembre 2023. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/surveillance/detection-virus-voies-respiratoires-canada.html>
36. Rao S, Armistead I, Messacar K, *et al.* Shifting Epidemiology and Severity of Respiratory Syncytial Virus in Children During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Pediatr.* 2023;177(7):730-732. doi : 10.1001/jamapediatrics.2023.1088

37. Viñeta Paramo M, Ngo LPL, Abu-Raya B, *et al.* Respiratory syncytial virus epidemiology and clinical severity before and during the COVID-19 pandemic in British Columbia, Canada: a retrospective observational study. *Lancet Reg Health Am.* 2023;25:100582. doi : 10.1016/j.lana.2023.100582
38. Garcia-Maurino C, Brenes-Chacón H, *et al.* Trends in age and disease severity in children hospitalized with rsv infection before and during the COVID-19 pandemic. *JAMA Pediatr.* 2024;178(2):195-197. doi : 10.1001/jamapediatrics.2023.5431
39. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, *et al.* The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360(6):588-598. doi : 10.1056/NEJMoa0804877
40. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, *et al.* The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2023;11(4):341-353. doi : 10.1016/S2213-2600(22)00414-3
41. Bourgeois FT, Valim C, McAdam AJ, Mandl KD. Relative impact of influenza and respiratory syncytial virus in young children. *Pediatrics.* 2009;124(6):e1072-1080. doi : 10.1542/peds.2008-3074
42. Abrams A, Doyon-Plourde P, Davis P. Burden of disease of respiratory syncytial virus in infants, young children and pregnant persons. *Can Commun Dis Rep.* 2024;50(1-2):1-15. doi : 10.14745/ccdr.v50i12a01..
43. Pisesky A, Benchimol EI, Wong CA, *et al.* incidence of hospitalization for respiratory syncytial virus infection amongst children in Ontario, Canada: A population-based study using validated health administrative data. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150416. doi : 10.1371/journal.pone.0150416
44. Amini R, Gilca R, Boucher FD, *et al.* Respiratory syncytial virus contributes to more severe respiratory morbidity than influenza in children < 2 years during seasonal influenza peaks. *Infection.* 2019;47(4):595-601. doi : 10.1007/s15010-019-01287-5
45. Schanzer DL, Langley JM, Tam TWS. Hospitalization attributable to influenza and other viral respiratory illnesses in Canadian children. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(9):795-800. doi : 10.1097/01.inf.0000232632.86800.8c
46. McLaughlin JM, Khan F, Schmitt HJ, *et al.* Respiratory syncytial virus-associated hospitalization rates among US infants: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2022;225(6):1100-1111. doi : 10.1093/infdis/jiaa752
47. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, *et al.* Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis.* 2012;54(10):1427-1436. doi : 10.1093/cid/cis211
48. Suh M, Movva N, Bylsma LC, *et al.* A systematic literature review of the burden of respiratory syncytial virus and health care utilization among united states infants younger than 1 year. *J Infect Dis.* 2022;226(Suppl 2):S195-S212. doi : 10.1093/infdis/jiac201

49. Wingert A, Pillay J, Moore DL, *et al.* Burden of illness in infants and young children hospitalized for respiratory syncytial virus: A rapid review. *Can Commun Dis Rep.* 2021;47(9):381-396. doi : 10.14745/ccdr.v47i09a05
50. Wang X, Li Y, Shi T, *et al.* Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. *Lancet.* 2024;S0140-6736(24)00138-7. doi : 10.1016/S0140-6736(24)00138-7
51. Buchan SA, Chung H, Karnauchow T, *et al.* Characteristics and outcomes of young children hospitalized with laboratory-confirmed influenza or respiratory syncytial virus in Ontario, Canada, 2009-2014. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(4):362-369. doi : 10.1097/INF.0000000000002164
52. Kovesi T. Respiratory disease in Canadian First Nations and Inuit children. *Paediatr Child Health.* 2012;17(7):376-380.
53. Prendergast C, Robinson J, Caya C, *et al.* Urgent air transfers for acute respiratory infections among children from Northern Canada, 2005-2014. *PLoS One.* 2022;17(7):e0272154. doi : 10.1371/journal.pone.0272154
54. Kinshella MLW, Allen J, Pawa J, *et al.* Hospital admissions for acute respiratory tract infections among infants from Nunavut and the burden of respiratory syncytial virus: a 10-year review in regional and tertiary hospitals. *MedRxiv.* 2024. doi : 10.1101/2024.02.21.24303174
55. O'Brien KL, Chandran A, Weatherholtz R, *et al.* Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants: a phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(12):1398-1408. doi : 10.1016/S1473-3099(15)00247-9
56. Banerji A, Lanctôt KL, Paes BA, *et al.* Comparison of the cost of hospitalization for respiratory syncytial virus disease versus palivizumab prophylaxis in Canadian Inuit infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(8):702-706. doi : 10.1097/INF.0b013e31819df78e
57. Young TK, Tabish T, Young SK, *et al.* Patient transportation in Canada's northern territories: patterns, costs and providers' perspectives. *Rural Remote Health.* 2019;19(2):5113. doi : 10.22605/RRH5113
58. Billard MN, Bont LJ. The link between respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood. *Lancet.* 2023;401(10389):1632-1633. doi : 10.1016/S0140-6736(23)00672-4
59. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, *et al.* Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health.* 2017;5(10):e984-e991. doi : 10.1016/S2214-109X(17)30344-3
60. Driscoll AJ, Arshad SH, Bont L, *et al.* Does respiratory syncytial virus lower respiratory illness in early life cause recurrent wheeze of early childhood and asthma? Critical review of the evidence and guidance for future studies from a World Health Organization-sponsored meeting. *Vaccine.* 2020;38(11):2435-2448. doi : 10.1016/j.vaccine.2020.01.020

61. Tam J, Papenburg J, Fanella S, *et al.* Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study of Respiratory Syncytial Virus-associated Deaths in Pediatric Patients in Canada, 2003-2013. *Clin Infect Dis.* 2019;68(1):113-119. doi : 10.1093/cid/ciy413
62. Cong B, Koç U, Bandeira T, *et al.* Changes in the global hospitalisation burden of respiratory syncytial virus in young children during the COVID-19 pandemic: a systematic analysis. *Lancet Infect Dis.* 2023;S1473-3099(23)00630-8. doi : 10.1016/S1473-3099(23)00630-8
63. Institut de la statistique du Québec. Naissances et fécondité. Institut de la statistique du Québec. Consulté le 8 décembre 2023. <https://statistique.quebec.ca/fr/produit/publication/naissances-fecondite-bilan-demographique>
64. Hansen CL, Chaves SS, Demont C, *et al.* mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the US, 1999-2018. *JAMA Netw Open.* 2022;5(2):e220527. doi : 10.1001/jamanetworkopen.2022.0527
65. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, *et al.* mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA.* 2003;289(2):179-186. doi : 10.1001/jama.289.2.179
66. Reichert H, Suh M, Jiang X, *et al.* mortality associated with respiratory syncytial virus, bronchiolitis, and influenza among infants in the United States: A birth cohort study from 1999 to 2018. *J Infect Dis.* 2022;226(Suppl 2):S246-S254. doi : 10.1093/infdis/jiac127
67. Fitzpatrick T, McNally JD, Stukel TA, *et al.* family and child risk factors for early-life RSV illness. *Pediatrics.* 2021;147(4):e2020029090. doi : 10.1542/peds.2020-029090.
68. Kenmoe S, Chu HY, Dawood FS, *et al.* Burden of respiratory syncytial virus-associated acute respiratory infections during pregnancy. *J Infect Dis.* 2024;229(Supplement_1):S51-S60. doi : 10.1093/infdis/jiad449
69. Abu-Raya B, Reicherz F, Lavoie PM. correlates of protection against respiratory syncytial virus infection in infancy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;63(3):371-380. doi :10.1007/s12016-022-08948-8
70. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, *et al.* A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med.* 2017;9(388):eaaj1928. doi : 10.1126/scitranslmed.aaj1928
71. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, *et al.* single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med.* 2020;383(5):415-425. doi : 10.1056/NEJMoa1913556
72. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, *et al.* Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837-846. doi : 10.1056/NEJMoa2110275
73. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, *et al.* Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023;7(3):180-189. doi : 10.1016/S2352-4642(22)00321-2

74. Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, *et al.* Safety of re-dosing nirsevimab prior to RSV season 2 in children with heart or lung disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2023;12(8):477-480. doi : 10.1093/jpids/piad052
75. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, *et al.* Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. *N Engl J Med.* 2022;386(9):892-894. doi : 10.1056/NEJMc2112186
76. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, *et al.* Prefusion F protein-based respiratory syncytial virus immunization in pregnancy. *N Engl J Med.* 2022;386(17):1615-1626. doi : 10.1056/NEJMoa2106062
77. Sun M, Lai H, Na F, *et al.* Monoclonal antibody for the prevention of respiratory syncytial virus in infants and children: a systematic review and network meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2023;6(2):e230023. doi : 10.1001/jamanetworkopen.2023.0023
78. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, *et al.* Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1533-1534. doi : 10.1056/NEJMc2214773
79. ACIP. GRADE: Nirsevimab, Season 1 | CDC. Published November 22, 2023. Accessed December 5, 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/nirsevimab-season1-rsv-infants-children.html>
80. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, *et al.* Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med.* 2023;389(26):2425-2435. doi : 10.1056/NEJMoa2309189
81. Villafana T. BEYFORTUS™ (nirsevimab) for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in infants and children. Accessed November 15, 2023. <https://www.fda.gov/media/169323/download>
82. AstraZeneca. A phase 2/3 randomized, double-blind, palivizumab-controlled study to evaluate the safety of MEDI8897, a monoclonal antibody with an extended half-life against respiratory syncytial virus, in high-risk children (MEDLEY). *clinicaltrials.gov*; 2023. Accessed December 12, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03959488>
83. Astrazeneca (advisory committee briefing document nirsevimab). BEYFORTUSTM (Nirsevimab) for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in infants and children (BLA 761328). 2023:1-146. <https://www.fda.gov/media/169228/download>
84. Hamid S, Winn A, Parikh R, *et al.* Seasonality of respiratory syncytial virus — United States, 2017–2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(14):355-361. doi : 10.15585/mmwr.mm7214a1
85. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, *et al.* Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1451-1464. doi : 10.1056/NEJMoa2216480
86. ACIP. Grading of recommendations, assessment, development, and evaluation (GRADE): Pfizer maternal RSV vaccine | CDC. Published November 22, 2023. Accessed December 7, 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/pfizer-RSVpreF-pregnant-people.html>
87. Robinson JL, Papenburg J. The rapidly changing landscape of respiratory syncytial virus prophylaxis. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can.* 2023;8(3):165-171. doi : 10.3138/jammi-2023-05-31

88. Turalde-Mapili MWR, Mapili JAL, Turalde CWR, *et al.* The efficacy and safety of nirsevimab for the prevention of RSV infection among infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr.* 2023;11:1132740. doi : 10.3389/fped.2023.1132740
89. Pfizer (vaccines and related biological products advisory committee meeting). Respiratory Syncytial Virus Bivalent Stabilized Prefusion F Subunit Vaccine (RSVpreF) VRBPAC Briefing Document. 2023: 1-106. <https://www.fda.gov/media/168186/download>
90. Fleming-Dutra K. Evidence to recommendations framework: Pfizer maternal RSVpreF vaccine. ACIP: 2023. Accessed February 19, 2024. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-09-22/06-Mat-Peds-Fleming-Dutra-508.pdf>
91. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, *et al.* Use of nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease among infants and young children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(34):920-925. doi : 10.15585/mmwr.mm7234a4
92. Verbrugghe S, Mahood Q, Tiggelaar S. Cost-effectiveness of an RSVpreF vaccine for prevention of respiratory syncytial virus outcomes in infants. *Can J Health Technol.* 2023;3(8). <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/HE0044%20RSV%20Immunization%20During%20Pregnancy.pdf>
93. Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, *et al.* Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study. *Lancet Reg Health Am.* 2023;28:100629. doi : 10.1016/j.lana.2023.100629
94. INESSS. Réévaluation des critères d'admissibilité au palivizumab (SynagisMC) pour la prévention des infections graves par le virus respiratoire syncytial chez l'enfant. Institut national d'excellence en santé et services sociaux ; 2016:1-116. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Aout_2016/Synagis_RapportFinal_VF.pdf
95. INESSS. BEYFORTUS, prévention des infections graves par le virus respiratoire syncytial chez l'enfant. Institut national d'excellence en santé et services sociaux; 2023:34. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Septembre_2023/Beyfortus_2023_07.pdf
96. Lee Mortensen G, Harrod-Lui K. Parental knowledge about respiratory syncytial virus (RSV) and attitudes to infant immunization with monoclonal antibodies. *Expert Rev Vaccines.* 2022;21(10):1523-1531. doi : 10.1080/14760584.2022.2108799
97. CPBF. 2023 national survey: parent knowledge and understanding of RSV and how to decrease the risk of infection. Canadian Premature Babies Foundation. Accessed December 7, 2023. <https://www.cpbfbfbpc.org/2023-rsv-national-survey>
98. Vivion M, Gagnon D, Dubé E, *et al.* Vaccination en cours de grossesse: acceptabilité pour les femmes enceintes et enjeux de faisabilité. Institut national de santé publique du Québec; 2017. <https://www.inspq.qc.ca/publications/2325>

99. Kiely M, Ouakki M, Audet D, *et al.* Étude sur la couverture vaccinale des enfants québécois âgés de 1 an, 2 ans et 7 ans en 2019. Institut national de santé publique du Québec; 2021. <https://www.inspq.qc.ca/publications/2776>
100. Kiely M, Audet D, Ouakki M, *et al.* Étude sur la couverture vaccinale des enfants québécois âgés de 1 an et 2 ans en 2021. Institut national de santé publique du Québec. Institut national de santé publique du Québec; 2023. <https://www.inspq.qc.ca/publications/3426>
101. Gouvernement du Canada. Résultats de l'Enquête sur la vaccination pendant la grossesse 2021. Consulté le 7 décembre 2023. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/enquete-sur-vaccination-femmes-enceintes-2021.html>
102. Dubé E, Gagnon D, Kaminsky K, *et al.* Vaccination during pregnancy: Canadian maternity care providers' opinions and practices. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(11):2789-2799. doi : 10.1080/21645515.2020.1735225
103. Wilcox CR, Calvert A, Metz J, *et al.* Attitudes of pregnant women and healthcare professionals toward clinical trials and routine implementation of antenatal vaccination against respiratory syncytial virus: a multicenter questionnaire study. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(9):944-951. doi : 10.1097/INF.0000000000002384
104. CDC. RSVVaxView: weekly respiratory syncytial virus (RSV) vaccination dashboard. Published February 28, 2024. Accessed March 5, 2024. <https://www.cdc.gov/vaccines/imz-managers/coverage/rsvvaxview/index.html>
105. Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec. Protocole d'Immunisation du Québec (PIQ): calendrier régulier de vaccination. Consulté le 7 décembre 2023. <https://msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-calendriers-de-vaccination/calendrier-regulier-de-vaccination/>
106. Comité d'éthique de santé publique. Avis sur un projet de vaccination contre le virus respiratoire syncytial [document en préparation]. Institut national de santé publique du Québec; 2024.
107. López-Lacort M, Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, *et al.* Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. *Euro Surveill.* 2024;29(6):2400046. doi : 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046

ANNEXE 1 ANALYSES DE SENSIBILITÉ RELATIVES AUX CONSIDÉRATIONS DE COÛT-EFFICACITÉ

Plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées, afin d'explorer l'impact de certains paramètres du modèle sur les résultats de l'analyse économique. Ces analyses de sensibilité ne sont pas exhaustives et sont à visée illustrative pour certains scénarios seulement.

L'âge maximal d'éligibilité d'immunisation au nirsévimab durant une campagne saisonnière avec rattrapage peut influencer le coût-efficacité d'un programme. Pour chaque scénario d'immunisation mixte (M1 à M4), une analyse de sensibilité univariée a été réalisée en diminuant l'âge d'éligibilité à 6 mois (comparativement à 8 mois dans le scénario de base). Les résultats de cette analyse sont rapportés dans le tableau 5.

Tableau 5 Analyse de sensibilité sur l'âge maximal d'éligibilité au nirsévimab lors d'une campagne de rattrapage en début de saison. Scénario de base : âge maximal = 8 mois; analyse de sensibilité : âge maximal = 6 mois

Scénario	Consultations évitées		Hospitalisations évitées		ICER (milliers \$ / QALY)	
	6 mois	8 mois	6 mois	8 mois	6 mois	8 mois
M1	7 399	7 462	869	872	217,0	217,8
M2	3 223	3 236	406	406	70,2	70,9
M3	9 336	9 423	971	976	235,5	235,5
M4	2 539	2 553	338	339	12,0	13,6

Note : QALY = année de vie ajustée pour la qualité (*quality-adjusted life year*). ICER = indice incrémental de coût-efficacité (*incremental cost-effectiveness ratio*).

Les différences entre les scénarios avec 6 mois comme âge maximum d'éligibilité comparativement à 8 mois sont pratiquement négligeables. La raison principale est que la durée présumée de la saison du VRS dans le modèle est de 6 mois. Les nourrissons âgés entre 6 et 8 mois qui seraient éligibles au rattrapage sont ceux qui sont nés en saison du VRS et qui n'auraient pas reçu leur dose à la naissance. Comme la couverture présumée au nirsévimab à la naissance est de 95 %, la proportion de nourrissons âgés entre 6 et 8 mois qui seraient éligibles à un rattrapage est essentiellement négligeable au niveau populationnel. Si la durée de la saison du VRS durant laquelle les nourrissons sont immunisés à la naissance était diminuée à 4 mois, les différences entre 6 mois et 8 mois d'âge maximal d'éligibilité au rattrapage seraient plus importantes.

La couverture vaccinale au RSVpreF pourrait s'avérer significativement inférieure à la valeur de 50 % utilisée dans les scénarios de base rapportés dans le texte principal, notamment en lien avec le signal de sécurité relatif aux naissances prématurées. Les six scénarios rapportés dans le texte ont été simulés à nouveau avec une couverture attendue de 25 %, afin d'estimer l'impact d'une réduction de couverture sur le fardeau et l'ICER. Les résultats sont rapportés dans le tableau 6.

Tableau 6 Analyse de sensibilité sur la couverture attendue pour le RSVpreF. Scénario de base : couverture attendue = 50 %; analyse de sensibilité : couverture attendue = 25 %

Scénario	Consultations évitées		Hospitalisations évitées		ICER (milliers \$ / QALY)	
	25 %	50 %	25 %	50 %	25 %	50 %
V1	979	1 954	163	325	138,4	136,9
V2	634	1 263	129	258	62,7	60,6
M1	8 597	7 462	943	872	257,2	217,8
M2	2 263	3 236	243	406	40,2	70,9
M3	9 577	9 423	995	976	262,4	235,5
M4	1 916	2 553	211	339	-3,3	13,6

Note : QALY = année de vie ajustée pour la qualité (*quality-adjusted life year*). ICER = indice incrémental de coût-efficacité (*incremental cost-effectiveness ratio*).

Dans les scénarios V1 et V2, une diminution de moitié de la couverture au RSVpreF réduit le fardeau évité par la même proportion, tout en gardant l'ICER à peu près constant. Ceci est attendu, car dans ces scénarios, le nirsévimab n'est pas utilisé et les nourrissons nés de mère non vaccinée ne seront pas protégés, outre la faible proportion qui est éligible au palivizumab.

Dans les scénarios mixtes M1 et M3, où le nirsévimab est offert aux nourrissons à terme nés de mère non vaccinée, une réduction de la couverture au RSVpreF augmente la réduction du fardeau, car un plus grand nombre de nourrissons deviennent éligibles au nirsévimab, qui est plus efficace et plus durable que le RSVpreF dans le modèle. Par contre, l'ICER augmente en raison du prix beaucoup plus élevé du nirsévimab.

Dans les scénarios mixtes M2 et M4, le nirsévimab est offert uniquement aux nourrissons prématurés, chez qui le RSVpreF est essentiellement inefficace. Dans ce cas de figure, un changement de couverture au RSVpreF ne change pas le nombre de nourrissons éligibles au nirsévimab. La baisse de la couverture se traduit directement par une baisse de protection dans la population, car les nourrissons à terme nés de mère non vaccinée ne sont pas protégés, expliquant l'augmentation du fardeau. La diminution de l'ICER lorsque la couverture diminue s'explique par le fait que l'utilisation du RSVpreF n'est pas *cost-saving*; ainsi, moins on l'utilise, plus l'ICER sera faible.

Les scénarios mixtes M1 et M3 offrant le nirsévimab aux nourrissons à terme nés de mère non vaccinée ont des ICER élevés en raison du prix par dose du nirsévimab de 952 \$. Si le prix par dose du nirsévimab était réduit, ces scénarios mixtes pourraient devenir coût-efficaces. En variant uniquement le prix par dose du nirsévimab, le scénario de base M1 deviendrait coût-efficace à un seuil de 70 K\$/QALY à un prix par dose d'environ 350 \$, et deviendrait *cost-saving* à un prix par dose d'environ 115 \$. Le scénario de base M3 deviendrait coût-efficace à un seuil de 70 K\$/QALY à un prix par dose d'environ 380 \$, et deviendrait *cost-saving* à un prix par dose d'environ 190 \$. Les scénarios employant le nirsévimab seul ne sont pas abordés dans cet avis.

ANNEXE 2 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES CONCERNANT L'INNOCUITÉ DU NIRSEVIMAB

Au total, six décès ont eu lieu dans l'étude MEDLEY mais aucun n'a été attribué aux produits qu'utilisait l'essai⁷⁵. Les détails relatifs à ces décès tels que présentés dans l'article de Domachaske et coll. (matériel supplémentaire tableau S5 de l'article)⁷⁵ sont les suivant :

Cohorte des enfants ayant une cardiopathie congénitale ou une maladie pulmonaire chronique et ayant reçu le nirsévimab :

- Il s'agit d'un sujet qui est décédé 18 jours après l'administration du nirsévimab. La cause de décès était une insuffisance respiratoire due à une bronchopneumonie. Aucune indication n'a été fournie à savoir si le patient avait été testé pour le VRS.
- Il s'agit d'un sujet décédé à la suite d'un choc cardiogénique survenu dans les 64 jours suivant l'administration du nirsévimab. Le test de laboratoire pour le VRS était négatif.
- Il s'agit d'un sujet qui est décédé 19 jours après l'administration du nirsévimab à la suite d'une insuffisance cardiaque congestive et une atrésie pulmonaire (validée par autopsie).

Cohorte des enfants prématurés et ayant reçu le nirsévimab :

- Il s'agit d'un sujet qui est décédé 149 jours après l'administration du nirsévimab. La cause de décès était une pneumonie causée par le SRAS-CoV-2. Le sujet n'a pas été testé pour le VRS (non disponible = n raison des restrictions liées au COVID-19).
- Il s'agit d'un sujet qui est décédé 29 jours après l'administration du nirsévimab à la suite d'une insuffisance cardiovasculaire et respiratoire aiguë, secondaire à une bronchiolite (validée par autopsie). Le sujet n'a pas été testé pour le VRS.

Cohorte des enfants ayant une cardiopathie congénitale ou une maladie pulmonaire chronique et ayant reçu le palivizumab :

- Il s'agit d'un sujet admis pour bronchiolite ayant évolué vers une insuffisance respiratoire dans les 29 jours suivant l'administration du palivizumab. Une défaillance multiviscérale s'est ensuivie. Le sujet n'a pas été testé pour le VRS.

ANNEXE 3 INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES CONCERNANT LE PALIVIZUMAB

Tableau 7 Utilisation du palivizumab au Québec, par critère d'admissibilité, 2021-22 et 2022-23

Critère d'utilisation	2021-22		2022-23	
	# bébés N (%)	# doses N (%)	# bébés N (%)	# doses N (%)
Prématurité < 33 sem.	853 (55,8)	1 620 (53,0)	883 (55,7)	1 863 (51,4)
Dysplasie bronchopulmonaire	114 (7,5)	298 (9,7)	113 (7,1)	330 (9,1)
Maladie pulmonaire chronique autre	64 (4,2)	139 (4,5)	73 (4,6)	161 (4,4)
Cardiopathie significative	136 (8,9)	269 (8,8)	159 (10,0)	334 (9,2)
Anomalie voies aériennes	82 (5,4)	160 (5,2)	108 (6,8)	339 (9,4)
Maladie neuromusculaire	73 (4,8)	159 (5,2)	97 (6,1)	250 (6,9)
Fibrose kystique	37 (2,4)	86 (2,8)	39 (2,5)	112 (3,1)
Greffe de moelle osseuse, cellules souches ou d'organe solide	12 (0,8)	22 (0,7)	5 (0,3)	14 (0,4)
Formulaire B (autre, cas par cas)	146 (9,5)	287 (9,4)	123 (7,8)	180 (5,0)
Total	1 528 (100,0)	3 054 (100,0)	1 584 (100,0)	3 621 (100,0)

Centre de référence et d'expertise
en santé publique depuis 1998



www.inspq.qc.ca