



Vaccination contre l'influenza des patients sous traitement avec un inhibiteur de point de contrôle

COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

Octobre 2018

Sommaire

Introduction	2
Recommandations au Canada et ailleurs dans le monde	3
Conclusion et recommandation	4

Résumé

Le développement d'anticorps ciblant l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmé 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales a mené à des développements significatifs dans le pronostic de patients souffrant de divers types de néoplasies solides. En plus d'augmenter l'immunité liée au cancer, l'inhibition de ces voies de signalisation peut aussi mener à des effets adverses reliés à l'immunité. L'immunité spécifique aux infections virales est aussi accrue par le blocage de la cascade de signalisation de PD-1/PD-L1. En lien avec ce mécanisme, des inquiétudes théoriques existent quant à la possibilité d'augmenter le risque de manifestations cliniques inhabituelles reliées à l'immunité secondaire aux inhibiteurs de point de contrôle (MCI-RI) à la suite de la vaccination contre l'influenza de patients sous inhibiteurs de point de contrôle.

Le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) a révisé les données probantes existantes à ce jour. Certaines études suggèrent une possible augmentation des MCI-RI, chez les patients recevant des inhibiteurs de point de contrôle. Ces études comportent cependant plusieurs lacunes méthodologiques importantes. Par ailleurs, des données non publiées montrent quant à elles que la co-administration du vaccin contre l'influenza dans ces populations serait sécuritaire. Le CIQ considère que ces données sont insuffisantes pour émettre une recommandation en faveur ou contre la vaccination, malgré la gravité de certains de ces effets secondaires. Des données plus robustes sont nécessaires.

Par conséquent, le CIQ recommande :

- que la décision de vacciner contre l'influenza soit laissée à la discrétion des médecins traitants responsables de l'administration de ces inhibiteurs de point de contrôle (inhibiteurs de PD-1, PD-L1 et CTLA-4, seuls ou en combinaison), après évaluation du risque/bénéfice individuel. Le CIQ considère que les intervenants de première ligne n'ont pas une connaissance suffisante de ces thérapies leur permettant d'identifier les patients chez qui la vaccination serait contre-indiquée. Dans le cas d'une recommandation de non-vaccination, une ordonnance à cet effet pourra donc être émise par le médecin traitant et celle-ci devra être respectée;
- que des mesures supplémentaires soient mises en place (ex. : chimioprophylaxie à l'oseltamivir, prise en charge agressive des infections suspectées à influenza) pour protéger les patients qui ne peuvent être vaccinés en raison de la prise de ces thérapies contre le cancer.

Introduction

Le développement d'anticorps ciblant l'interaction entre le récepteur de mort cellulaire programmé 1 (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et 2) produits par les cellules tumorales a mené à des développements significatifs dans le pronostic de patients souffrant de divers types de néoplasies solides telles que le mélanome métastatique, le cancer du poumon non à petites cellules, le carcinome rénal, le lymphome de Hodgkin, les carcinomes de la tête et du cou, de même que les néoplasies de la vessie(1).

La liaison des ligands au récepteur PD-1 situé à la surface des lymphocytes T limite l'activité et la surveillance immunologique de ces derniers dans les tissus périphériques ainsi que la production de cytokines(2). En inhibant cette liaison, les inhibiteurs de PD-1 (ex. : pembrolizumab, nivolumab) et les inhibiteurs de PD-L1 (ex. : atezolizumab) permettent l'activation des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques à la tumeur dans le microenvironnement tumoral et réactivent la réponse immunitaire antitumorale.

L'ipilimumab est un anticorps monoclonal humain de la sous-classe des IgG1, qui se lie spécifiquement à l'antigène 4 associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) et qui s'administre par voie intraveineuse(2). En bloquant cet antigène, l'ipilimumab réduit le mécanisme naturel d'inhibition du système immunitaire, ce qui permet aux cellules effectrices du système immunitaire de maintenir leur activité contre les cellules tumorales.

Inhibiteurs de point de contrôle et activation immunitaire

En plus d'augmenter l'immunité liée au cancer, l'inhibition de ces voies de signalisation peut aussi mener à des effets adverses reliés à l'immunité (ex. : dermatites, endocrinopathies, colites, hépatites et pneumonites) qui peuvent nécessiter un arrêt des traitements chez presque 40 % des patients(3).

L'immunité spécifique aux infections virales est aussi accrue par le blocage de la cascade de signalisation de PD-1/PD-L1(4, 5). En lien avec ce mécanisme, des inquiétudes théoriques existent quant à la possibilité d'augmenter le risque de manifestations cliniques inhabituelles reliées à l'immunité secondaire aux

inhibiteurs de point de contrôle (MCI-RI) à la suite de la vaccination contre l'influenza de patients sous inhibiteurs de point de contrôle.

Données cliniques publiées

Selon une étude clinique publiée en 2018 et menée à l'Université de Bâle en Suisse, les patients traités avec des inhibiteurs de point de contrôle pourraient être à risque accru de MCI-RI après avoir reçu la vaccination annuelle contre l'influenza(6). Cette étude a évalué la réponse immunitaire après la vaccination avec un vaccin trivalent inactivé et non adjuvanté contre l'influenza (Agrippal, Novartis) chez 23 patients recevant aussi un inhibiteur de PD1/PD-L1. Un total de 16 de ces patients était traité pour cancer du poumon non à petites cellules, 4 pour un carcinome rénal et 3 pour un mélanome. Plus de la moitié des patients avaient reçu au moins 2 lignes de chimiothérapie, et tous recevaient un inhibiteur de PD1/PD-L1 au moment de la vaccination. Aucun cas d'influenza n'a été observé parmi les patients vaccinés. Les auteurs ont rapporté des MCI reliées à l'immunité chez 52,2 % des patients sous PD1/PD-L1, incluant 6 patients (26,1 %) ayant présenté des MCI-RI sévères (grade 3 ou 4). Parmi les MCI-RI les plus sévères, on retrouvait entre autres 3 cas de rash, 3 cas d'arthrite, 2 cas de colite et un cas d'encéphalite. L'étude ne précisait pas si ces MCI-RI sont survenues chez des patients différents ou si l'on observait une combinaison de MCI-RI chez certains patients. Le temps médian entre le début de la prise des inhibiteurs de point de contrôle et la survenue des MCI-RI était de 6,7 mois et celui entre la vaccination et les MCI-RI de 3,2 mois. Les auteurs ont par la suite comparé ces taux de MCI-RI à une cohorte historique de 40 patients traités dans leur institution pour des cancers pulmonaires non à petites cellules avec des inhibiteurs de PD-1. Les auteurs rapportent un taux de MCI-RI de 25,5 % dans ce groupe comparatif, avec un taux de 9,8 % pour les MCI-RI de grade 3 et 4. Ces différences entre les taux globaux de MCI-RI sont significatives, même si elles n'ont pas été rapportées par les auteurs ($p = 0.02$; test de proportion). Les auteurs ont aussi mesuré des cytokines (CXCL-9, CXCL-10, CCL17 et CCL2) à différents moments (J0, J7, J30 et J60) à la suite de la vaccination. La seule différence significative entre les patients avec et sans MCI-RI était une augmentation de CCL2 chez les patients sans MCI-RI aux jours 30 et 60.

À la suite de ces résultats, les auteurs rapportent que la fréquence des MCI-RI dans leur cohorte est préoccupante. Ils citent aussi un registre italien, incluant des patients de la pratique clinique, dans lequel la proportion de MCI-RI était comparable à celle des études de phase 3 portant sur ces molécules. Dans ce registre, on rapportait une proportion de 29 % de MCI-RI et de 6 % pour les MCI-RI de grade 3 ou 4(9).

Bien que cette étude donne un signal sur les risques potentiels de MCI liées à l'immunité dans un contexte de prise d'inhibiteurs de point de contrôle, ses limites sont nombreuses et compromettent sa validité interne. En voici quelques-unes :

- Le devis de l'étude (prospectif vs rétrospectif) n'est pas précisé.
- Le nombre de patients dans cette étude est très limité (23) et les résultats observés pourraient être dus au hasard.
- L'évaluation de l'issue principale de l'étude n'était pas faite à l'aveugle. Un potentiel biais d'observation aurait pu magnifier la proportion de MCI-RI observée.
- La façon dont les MCI-RI ont été évaluées n'est pas précisée. Il n'est pas mentionné si une investigation adéquate a été réalisée, afin d'exclure des causes autres que liées à l'immunité (ex. : colites infectieuses, encéphalite virale).
- Les contrôles historiques utilisés dans l'étude diffèrent de façon significative de la population à l'étude. Ces contrôles étaient constitués uniquement de patients avec néoplasies pulmonaires non à petites cellules, alors que les patients à l'étude représentaient un groupe de différentes néoplasies. Certains facteurs confondants pourraient donc expliquer les différences dans les proportions de MCI. On peut se demander si les contrôles ont été exposés aux mêmes saisons grippales ou à des saisons grippales différentes faisant en sorte que les 2 groupes de patients comparés auraient été exposés à des vaccins différents.

Données cliniques non publiées

Des données récemment présentées au congrès 2017 de l'American Society of Clinical Oncology se rapportaient à la sécurité de la vaccination influenza chez des patients traités avec des inhibiteurs de contrôle.

Un premier groupe du Vanderbilt Ingram Cancer Center a mené une étude de cohorte rétrospective comparative chez 534 patients traités avec ce type de traitement de 2010 à 2017. Parmi ceux-ci, 72,1 % ont reçu un vaccin contre l'influenza(10). Dans cette étude, les patients vaccinés (37,4 %) et non vaccinés (42,6 %; $p = 0,07$) ont développé des taux comparables de MCI liées à l'immunité. À l'analyse multivariée, l'âge et la non-vaccination contre l'influenza étaient les 2 facteurs associés aux MCI-RI. La vaccination contre l'influenza semblait donc protéger contre la survenue de MCI-RI. De façon intéressante, la vaccination contre l'influenza était aussi associée à une survie accrue. L'abrégé dont sont tirés ces résultats ne définissait cependant pas les MCI-RI.

Une autre étude s'est intéressée aux MCI-RI et à la vaccination antigrippale. Dans une revue rétrospective de 147 patients, Chong et collègues ont étudié l'impact de la vaccination contre l'influenza chez des patients sous inhibiteurs de point de contrôle(11). Cette étude regroupait principalement des patients avec néoplasie pulmonaire (52 %) ou un mélanome (11 %) qui recevaient un traitement de combinaison anti-PD1/ipilimumab (12 %) ou un traitement anti-PD1 seul (88 %). Ils ont observé 18 % de MCI-RI, dont aucune de grade 4 et 5. À la suite de ces résultats, les auteurs concluent que l'incidence de MCI-RI est semblable aux résultats récemment rapportés dans les essais cliniques sur les inhibiteurs de point de contrôle et que la co-administration du vaccin est sécuritaire chez ce groupe de patients.

Recommandations au Canada et ailleurs dans le monde

À l'heure actuelle, à l'échelle canadienne, dans deux programmes provinciaux on a émis des recommandations quant à la vaccination de patients recevant un traitement avec un inhibiteur de point de contrôle.

La British Columbia Cancer Agency (traduction libre) recommande que(12) :

- *Les patients qui reçoivent des inhibiteurs des PD-1 ou PD-L1 peuvent recevoir annuellement leur vaccin contre l'influenza qui contient un virus inactivé et est sécuritaire dans cette population. Cependant, le vaccin influenza intranasal (FluMist®) contient un virus vivant atténué et ne devrait pas être utilisé dans cette population.*
- *Les patients qui prennent de l'ipilimumab seul ou combiné avec un inhibiteur de point de contrôle (par exemple, ipilimumab plus nivolumab) ne doivent recevoir aucun vaccin entre les 6-8 semaines précédant le début du traitement et les 6-8 semaines suivant la dernière dose.*
- *Les patients qui reçoivent une dose d'entretien suivant une thérapie combinée doivent discuter avec leur médecin du moment (« timing ») de vacciner.*

Les Alberta Health Services recommandent (traduction libre) que(13) :

- *Les patients traités avec des inhibiteurs de CTLA-4 (par exemple ipilimumab) seuls ou combinés avec d'autres produits anticancéreux et ceux qui ont cessé leur traitement dans les derniers six mois ne doivent pas recevoir le vaccin contre l'influenza.*
- *Les patients traités avec des inhibiteurs de PD-1 ou PD-L1 (par exemple, nivolumab, pembrolizumab) et ceux qui ont cessé leur traitement dans les derniers six mois peuvent recevoir le vaccin inactivé contre l'influenza une semaine après l'administration de ces agents de manière à ne pas masquer les effets immunitaires liés à l'administration des thérapies anti-cancéreuses.*

Il est à noter que bien que ces recommandations différencient le traitement à base d'ipilimumab (inhibiteur de CTLA-4) des autres traitements, il n'existe actuellement pas de données démontrant un risque associé à la vaccination contre l'influenza chez les patients sous ce traitement. Les MCI-RI à la suite de l'administration d'ipilimumab sont cependant généralement plus marquées en comparaison avec les MCI-RI observées avec les inhibiteurs de PD1/PD-L1.

Au niveau international, il n'existe actuellement pas de lignes directrices portant sur l'utilisation des vaccins chez les patients sous inhibiteurs de point de contrôle. C'est en Nouvelle-Zélande seulement qu'on discute de la question dans la mise à jour de mars 2018 du *Immunisation Handbook*(14). On y mentionne qu'un avis de spécialiste devrait être recherché avant d'administrer des vaccins aux patients actuellement sous inhibiteurs de point de contrôle ou ayant cessé ce traitement depuis moins de 6 mois. Ce document reprend aussi les conclusions des avis de la Colombie-Britannique et de l'Alberta.

Conclusion et recommandation

En conclusion, certaines études suggèrent une possible augmentation des MCI-RI, chez les patients recevant des inhibiteurs de point de contrôle. Ces études comportent cependant plusieurs lacunes méthodologiques importantes. Par ailleurs, des données non publiées montrent quant à elles que la co-administration du vaccin contre l'influenza dans ces populations serait sécuritaire. Le CIQ considère que ces données sont insuffisantes pour émettre une recommandation en faveur ou contre la vaccination, malgré la gravité de certains de ces effets secondaires (ex. : encéphalites, pneumonites, colites). Des données plus robustes sont nécessaires.

Par conséquent, le CIQ recommande :

- que la décision de vacciner contre l'influenza soit laissée à la discrétion des médecins traitants responsables de l'administration de ces inhibiteurs de point de contrôle (inhibiteurs de PD-1, PD-L1 et CTLA-4, seuls ou en combinaison), après évaluation du risque/bénéfice individuel. Le CIQ considère que les intervenants de première ligne n'ont pas une connaissance suffisante de ces thérapies leur permettant d'identifier les patients chez qui la vaccination serait contre-indiquée. Dans le cas d'une recommandation de non-vaccination, une ordonnance à cet effet pourra donc être émise par le médecin traitant et celle-ci devra être respectée;
- que des mesures supplémentaires soient mises en place (ex. : chimioprophylaxie à l'oseltamivir, prise en charge agressive des infections suspectées à influenza) pour protéger les patients qui ne peuvent être vaccinés en raison de la prise de ces thérapies contre le cancer.

Références

1. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-68.
2. L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. OPDIVO et YERVOY – Mélanome avancé ou métastatique. Avis de refus d'ajout d'une indication reconnue à la Liste Établissements – Médicament d'exception. 2017 [En ligne]. https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2017/Opdivo_melanome_2017_10.pdf
3. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, *et al*. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1749-55.
4. McNally B, Ye F, Willette M, Flaño E. Local blockade of epithelial PDL-1 in the airways enhances T cell function and viral clearance during influenza virus infection. *J Virol*. 2013;87(23):12916-24.
5. Dirks J, Egli A, Sester U, Sester M, Hirsch HH. Blockade of programmed death receptor-1 signaling restores expression of mostly proinflammatory cytokines in anergic cytomegalovirus-specific T cells. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(1):79-89.
6. Läubli H, Balmelli C, Kaufmann L, Stanczak M, Syedbasha M, Vogt D, *et al*. Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):40.
7. Hofmann L, Forschner A, Loquai C, Goldinger SM, Zimmer L, Ugurel S, *et al*. Cutaneous, gastrointestinal, hepatic, endocrine, and renal side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:190-209.
8. Haanen JBAG, Carbonnel F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, *et al*. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv119-iv42.
9. Garassino MC, Gelibter AJ, Grossi F, Chiari R, Parra HS, Cascinu S, *et al*. Italian nivolumab expanded access program in nonsquamous non-small-cell lung cancer patients: results in never-smokers and EGFR-mutant patients. *J Thorac Oncol*. 2018 Aug;13(8):1146-1155.
10. Gopalakrishnan R, Johnson DB, York S, Neuss MN, Osterman TJ, Chism DD, *et al*. Impact of the influenza vaccination on cancer patients undergoing therapy with immune checkpoint inhibitors (ICI). *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):3053.
11. Chong CR, Park V, Harding JJ, Brite J, Wolchok JD, Kamboj M. Safety of influenza vaccination in patients undergoing immunotherapy treatment for advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(15_suppl):e15073-e.
12. British Columbia Cancer Agency. Influenza Vaccine Guideline. 2017 [On line]. http://www.bccancer.bc.ca/nursing-site/Documents/BC_Cancer_Provincial_Systemic_Therapy_Committee-Flu_Vaccine_Guidelines.pdf.
13. Alberta Health Services. Influenza Immunization for Adult and Pediatric Patients Undergoing Cancer Treatment. Clinical Practice Guideline Supp-002, Version 9.; 2017 [On line]. <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-supp002-vaccination.pdf>.
14. Ministry of Health New Zealand. Immunisation Handbook 2017 (2nd edn, March 2018). 2018 [On line]. <https://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2017>.

Liste des membres du CIQ

Membres actifs

Julie Bestman-Smith, CHU, Hôpital de l'Enfant-Jésus

François Boucher, Département de pédiatrie, Centre mère-enfant Soleil, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHU de Québec-CHUL)

Nicholas Brousseau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec, Direction de santé publique du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale

Alex Carignan, Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke

Gaston De Serres, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Philippe De Wals, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Rodica Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Vladimir Gilca, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Maryse Guay, Département des sciences de la santé communautaire, Université de Sherbrooke, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Caroline Quach, CHU Sainte-Justine, Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal

Chantal Sauvageau, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec, Département de médecine sociale et préventive, Université Laval

Bruce Tapiéro, Service des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal

Membres de liaison

Dominique Biron, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec, Clinique pédiatrique Sainte-Foy

Ngoc Yen Giang Bui, Comité consultatif québécois sur la santé des voyageurs, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Hélène Gagné, représentante de la Table de concertation nationale en maladies infectieuses, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay-Lac-Saint-Jean, Direction de santé publique

Catherine Guimond, représentante, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre

Marc Lebel, Association des pédiatres du Québec, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Céline Rousseau, Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec, Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Ouest, Direction de santé publique, Hôpital du Suroît

Membres d'office

Patricia Hudson, Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Institut national de santé publique du Québec

Monique Landry, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Richard Marchand, Laboratoire de santé publique du Québec, Institut national de santé publique du Québec

Eveline Toth, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Bruno Turmel, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique, ministère de la Santé et des Services sociaux

Synthèse des déclarations d'intérêts des membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)

OCTOBRE 2018

L'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) a demandé aux membres du Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) de produire une déclaration pour identifier leurs situations pouvant entraîner un conflit d'intérêts au cours des trois dernières années en relation avec l'avis des patients sous traitement avec un inhibiteur de point de contrôle.

1 Aucun intérêt déclaré :

Julie Bestman-Smith, Dominique Biron, François Boucher, Nicholas Brousseau, Ngoc Yen Giang Bui, Hélène Gagné, Vladimir Gilca, Maryse Guay, Catherine Guimond, Patricia Hudson, Monique Landry, Richard Marchand, Caroline Quach, Céline Rousseau, Chantal Sauvageau, Eveline Toth, Bruno Turmel.

2 Subventions de recherche obtenues à titre d'investigateur principal ou de co-investigateur, en lien avec des entreprises privées dont les produits ou activités entrent dans le domaine des patients sous traitement avec un inhibiteur de point de contrôle.

Alex Carignan : Sanofi Pasteur, Pfizer, GSK;

Gaston De Serres : Pfizer, GSK;

Philippe De Wals : GSK, Pfizer, Sanofi Pasteur;

Rodica Gilca : Sanofi Pasteur;

Bruce Tapiéro : GSK. Merck.

3 Honoraires pour consultation, présentations ou frais de déplacement (FD) reçus d'entreprises privées dont les produits ou activités entrent dans le domaine des patients sous traitement avec un inhibiteur de point de contrôle.

Alex Carignan : Honoraires pour présentation Merck;

Gaston De Serres : Honoraires pour consultation : GSK, Ontario Nurse Association;

Philippe De Wals : FD pour participation à la réunion annuelle de la Global Meningococcal Initiative, Sanofi Pasteur; consultant : Advisory Board on Pneumococcal Vaccines, GSK;

Marc Lebel : Honoraires pour consultation : GSK, FD pour consultation GSK.

Vaccination contre l'influenza des patients sous traitement avec un inhibiteur de point de contrôle

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec

RÉDACTEUR

Alex Carignan, Département de microbiologie et d'infectiologie
Université de Sherbrooke

MISE EN PAGE

Marie-France Richard
Direction des risques biologiques et de la santé au travail
Institut national de santé publique du Québec

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 – 1^{er} trimestre 2019
Bibliothèque et Archives nationales du Québec
Bibliothèque et Archives Canada
ISBN : 978-2-550-83434-2

© Gouvernement du Québec (2019)

N° de publication : 2507