

Signal de cas de thromboses avec thrombocytopénie après l'administration des vaccins contre la COVID-19 d'AstraZeneca et du Covishield

AVIS DU COMITÉ SUR L'IMMUNISATION DU QUÉBEC

19 avril 2021 - Version 2.0

Cet avis scientifique met à jour celui émis le 29 mars 2021. Beaucoup de changements ont été apportés à la version précédente, raison pour laquelle les éléments nouveaux ne sont pas surlignés en jaune. Cet avis est aussi complémentaire à un avis antérieur plus général sur le vaccin d'AstraZeneca (et le Covishield) et qui est disponible à l'adresse suivante : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3114-utilisation-vaccin-chad0x1ncov-19-covid19>. Finalement, le terme « vaccin d'AstraZeneca » utilisé tout au long de l'avis s'applique également au vaccin Covishield.

Contexte

- ▶ Les 11 et 13 mars 2021, une suspension temporaire de la vaccination contre la COVID-19 avec le produit d'AstraZeneca ou de certains lots de ce vaccin est survenue dans plusieurs pays européens. Cela a fait suite au signalement de phénomènes thromboemboliques chez des personnes vaccinées. Dans certains pays, il a été décidé d'attendre les résultats de l'investigation de l'*European Medicines Agency* (EMA) avant de reprendre la vaccination.
- ▶ Le 18 mars 2021, un communiqué de l'EMA a été publié à la suite de son évaluation(1). Il était conclu que les bénéfices de la vaccination surpassaient les risques d'effets secondaires. Par contre, l'EMA a mentionné la survenue de rares cas de thrombose avec thrombocytopénie à la suite de la vaccination, avec un lien causal possible, mais non prouvé. La plupart des cas étaient survenus chez des femmes de moins de 55 ans et le début des symptômes survenait habituellement 7 à 14 jours après la vaccination.
- ▶ Le 18 mars 2021, un avis de Santé Canada mentionnait également que les bénéfices de la vaccination surpassaient les risques potentiels(2). Ce message a été réitéré dans un avis aux professionnels de la santé le 24 mars 2021(3). Une information concernant la survenue de rares cas de thrombose avec thrombocytopénie a cependant été ajoutée à la monographie du produit(4).
- ▶ Le 24 mars 2021, le Paul-Ehrlich-Institut en Allemagne a rapporté un taux d'incidence de thrombose avec thrombocytopénie d'environ 1/100 000 doses administrées et a nommé cette condition *Vaccine-Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia*, puis *vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia* (VITT). Il a conclu à un phénomène auto-immun qui mène à une réduction des plaquettes sanguines et un état pro-thrombotique. Un test diagnostique a été rendu disponible et un traitement a été proposé (notamment des immunoglobulines intraveineuses) pour cette pathologie(5,6).
- ▶ Le 29 mars 2021, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ)(7) et le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)(8) ont diffusé un avis recommandant de suspendre temporairement l'utilisation du vaccin d'AstraZeneca chez les personnes de moins de 55 ans dans le contexte où un signal de rares cas de VITT suivant l'administration de ce produit était sous investigation et qu'un mécanisme causal était plausible.

- ▶ Le 7 avril 2021, l'EMA a diffusé une mise à jour de son évaluation(9). Elle a conclu que la thrombose avec thrombocytopénie devrait être incluse dans la liste des effets secondaires très rares de la vaccination avec le produit d'AstraZeneca. Sur 25 millions de doses administrées, l'EMA a revu 62 cas de thrombose du système veineux central (TSVC) et 24 cas de thrombose de la veine splanchnique (TVS), dont 18 fatals. Au 4 avril, 169 cas de TSVC ou TVS avaient été rapportés sur environ 34 millions de doses administrées.
- ▶ Le 7 avril 2021, le *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*(10) au Royaume-Uni a fait état de 79 cas de thrombose avec thrombocytopénie, dont la majorité étaient des TSVC. Une analyse associée(11) a montré un taux de VITT légèrement supérieur à 1 cas par 100 000 doses de vaccin d'AstraZeneca administrées chez les jeunes adultes (20-29 ans), taux qui diminuait graduellement jusqu'à environ 1 cas par 500 000 doses administrées chez les adultes plus âgés (60-69 ans). Une sous-déclaration des cas reste probable, particulièrement pour les semaines antérieures aux premiers signalements.
- ▶ Le 14 avril 2021, un avis de Santé Canada a réitéré de nouveau que les bénéfices de la vaccination surpassaient les risques potentiels(12).
- ▶ En date du 20 avril 2021, deux cas de thrombose avec thrombocytopénie (VITT) avaient été rapportés chez des personnes de 60 ans ou plus au Canada dans le cadre de la surveillance passive de manifestations cliniques inhabituelles (MCI), dont un au Québec(13). La personne affectée au Québec est en voie de récupération. Le taux de VITT au Québec n'est pas supérieur à ce qui a été rapporté en Europe ou en Angleterre.
- ▶ Le Québec est entré dans une troisième vague de la pandémie depuis le 21 mars 2021. Cette vague affecte entre autres les personnes plus jeunes qui sont non vaccinées et qui contribuent en plus grand nombre aux hospitalisations et aux admissions aux soins intensifs. Cette troisième vague est largement due à des variants plus contagieux qui requièrent des mesures de contrôle plus intenses pour ramener le taux de reproduction en bas de 1. Le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a donc demandé au CIQ si, dans le contexte de la 3^e vague de COVID-19, la vaccination avec le produit d'AstraZeneca pourrait être considérée chez certaines personnes de moins de 55 ans.

Analyse des bénéfices et des risques de l'utilisation du vaccin d'AstraZeneca

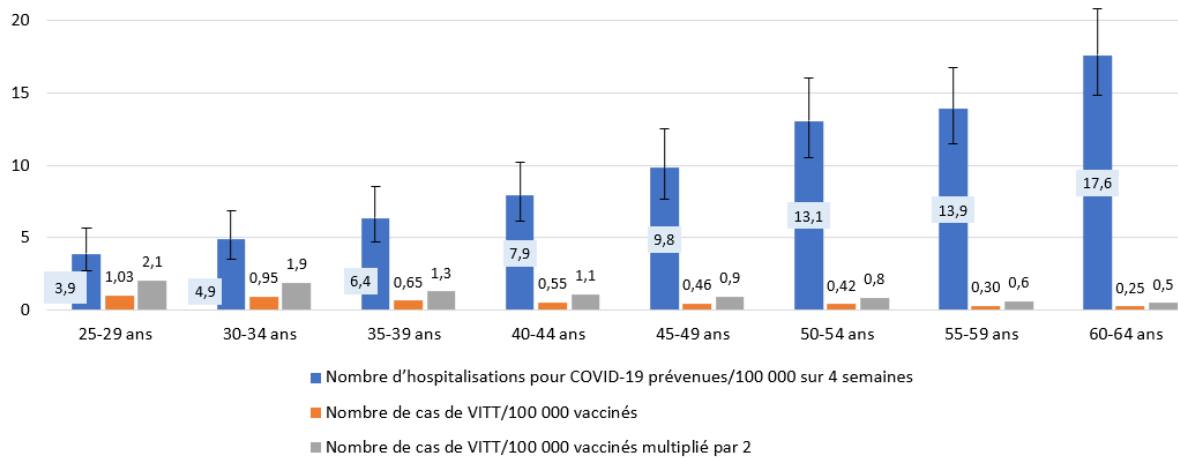
La survenue de rares cas de VITT à la suite d'une réaction auto-immune au vaccin d'AstraZeneca est maintenant acceptée(12,14). De façon analogue, un tel type de réaction peut survenir à la suite de l'utilisation d'héparine (ou plus rarement par d'autres expositions), un phénomène appelé thrombocytopénie induite par l'héparine. La temporalité des cas de VITT observés (souvent 7 à 14 jours après la vaccination) et la présentation clinique similaire parmi les cas appuient la présence d'un tel mécanisme causal. Il faut aussi noter la létalité élevée chez les premières personnes touchées et la possibilité de séquelles à la suite d'un VITT. Par ailleurs, mis à part l'âge et possiblement le sexe, nous ne disposons pas de données sur des facteurs de risques potentiels du VITT.

Dans ce contexte, il est important de comparer les risques de VITT avec les bénéfices de l'administration du vaccin d'AstraZeneca au Québec. Une telle analyse a été faite avec comme objectif principal de mettre en parallèle 1) le nombre d'hospitalisations (analyse secondaire) et d'admissions aux soins intensifs (analyse principale) prévenues par la vaccination et 2) le nombre de cas de VITT à la suite de la vaccination.

Pour calculer les hospitalisations et les admissions aux soins intensifs prévenues par la vaccination, une extraction des transmissions préliminaires de MED-ÉCHO a été faite le 17 avril pour les patients de 25 à 64 ans admis entre le 14 mars et le 10 avril 2021, en excluant les résidents des CHSLD. Des données sur la présence d'au moins une maladie chronique associée au risque de COVID-19 sévère(15) parmi les patients hospitalisés et ceux admis aux soins intensifs à partir du début de la 2^e vague jusqu'à la semaine la plus récente (23 août 2020 au 16 avril 2021) ont aussi été extraites du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ). Les données ont été stratifiées par tranches de cinq années d'âge. Cette analyse est basée sur l'hypothèse que l'utilisation du vaccin d'AstraZeneca permettrait à une personne de devancer de quatre semaines le moment de sa vaccination avec un vaccin à ARN messager (d'où l'utilisation d'une période de 4 semaines allant du 14 mars au 10 avril 2021), avec une efficacité de 80 % pour prévenir les hospitalisations et les admissions aux soins intensifs. Il a aussi été considéré que l'incidence de la COVID-19 au cours des prochaines semaines allait être identique à celle des quatre dernières semaines. En ce qui concerne le risque de VITT exprimé en nombre de cas par 100 000 doses du vaccin d'AstraZeneca administrées, les données rendues disponibles au Royaume-Uni(11) ont été utilisées, avec une extrapolation pour obtenir un taux par tranche de cinq années d'âge. Une donnée additionnelle, soit la multiplication par deux du risque de VITT, est également présentée, afin de tenir compte d'une possible sous-déclaration des cas.

La figure 1 met en parallèle les estimations du nombre d'hospitalisations prévenues par 100 000 personnes vaccinées (taux/100 000) avec le nombre de cas de VITT par 100 000 personnes vaccinées avec le produit d'AstraZeneca. Sur une période de 4 semaines, la vaccination permettrait dans tous les groupes d'âge de prévenir un nombre d'hospitalisations beaucoup plus élevé par rapport au risque de VITT, et ce, peu importe qu'on compare avec les nombres de cas rapportés ou avec les nombres multipliés par 2 pour tenir compte d'une sous-déclaration.

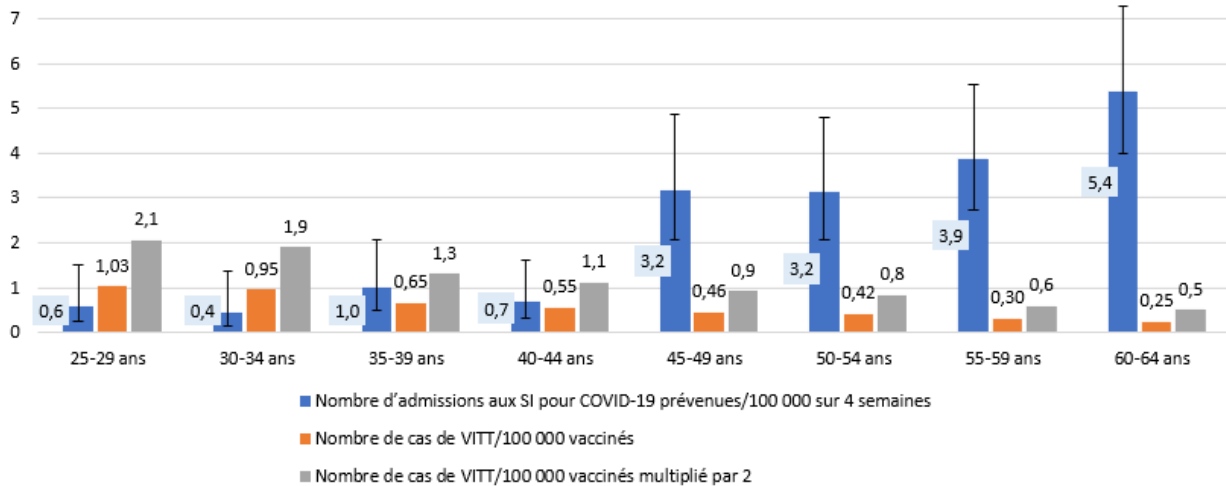
Figure 1 Nombre d'hospitalisations pour COVID-19 prévenues et nombre de cas de VITT par 100 000 personnes vaccinées avec le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca



Notes : L'efficacité vaccinale est estimée à 80 %. La multiplication par 2 du risque de VITT vise à tenir compte d'une possible sous-déclaration des cas. L'intervalle de confiance a été calculé en utilisant une approximation normale des taux.

La figure 2 présente la même analyse, mais en utilisant plutôt le nombre d'admissions aux soins intensifs prévenues par 100 000 personnes vaccinées. Sur une période de 4 semaines, la vaccination permettrait de prévenir un nombre plus élevé d'admissions aux soins intensifs par rapport au risque de VITT chez les personnes de 45 ans et plus (nombre au moins 3 fois plus élevé chez les personnes de 45-54 ans et au moins 6 fois plus élevé chez les personnes de 55-59 ans). Le nombre d'admissions aux soins intensifs prévenu n'était cependant pas supérieur au risque de VITT chez les personnes de moins de 45 ans.

Figure 2 Nombre d'admissions aux soins intensifs pour COVID-19 prévenues et nombre de cas de VITT par 100 000 personnes vaccinées (produit d'AstraZeneca)



Notes : L'efficacité vaccinale est estimée à 80 %. La multiplication par 2 du risque de VITT vise à tenir compte d'une possible sous-déclaration des cas. L'intervalle de confiance a été calculé en utilisant une approximation normale des taux.

Dans cette analyse des bénéfices et des risques de l'utilisation du vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19, il faut également tenir compte de la proportion de personnes atteintes d'une ou de plusieurs maladies chroniques. Cette proportion est élevée et augmente légèrement avec l'âge de même qu'avec la gravité de la COVID-19 (tableau 1). Parmi les cas de COVID-19 âgés de 45 à 59 ans, la proportion qui est atteinte d'au moins une maladie chronique varie de 32 % à 46 % pour l'ensemble des cas, de 57 % à 67 % parmi les cas hospitalisés, de 63 % à 69 % pour ceux qui sont admis aux soins intensifs et de 71 % à 88 % pour ceux qui sont décédés. Le risque d'être admis aux soins intensifs pour COVID-19 en présence d'au moins une maladie chronique est 3,6 fois plus élevé chez les 40-45 ans, 3 fois plus élevé pour les 50-54 ans et 2,5 fois plus élevé pour les 55-59 ans par rapport aux personnes du même âge en bonne santé. Le risque de décès de COVID-19 en présence d'au moins une maladie chronique est 14 fois plus élevé chez les 45-49 ans, 7 fois plus élevé chez les 50-54 ans et 3 plus élevé chez les 55-59 ans par rapport aux personnes du même âge en bonne santé. Les bénéfices de la vaccination par rapport aux risques sont donc d'autant plus importants chez les personnes vivant avec une maladie chronique.

Tableau 1 Proportion des cas ayant une ou plusieurs maladies chroniques, par groupe d'âge

	Tous les cas	Cas hospitalisés	Cas admis aux soins intensifs	Cas décédés
45-49 ans	32 %	57 %	63 %	88 %
50-54 ans	39 %	61 %	66 %	83 %
55-59 ans	46 %	67 %	69 %	71 %

Le nombre d'admissions aux soins intensifs était à la hausse au cours des quatre dernières semaines. Si l'incidence de la COVID-19 continue à augmenter au cours des prochaines semaines par rapport à la période du 14 mars au 10 avril 2021, les avantages de la vaccination seraient sous-estimés. À l'inverse, le bénéfice pourrait être surestimé si l'incidence diminuait au cours des semaines à venir. Par ailleurs, cette analyse tient principalement compte des hospitalisations et des admissions aux soins intensifs prévenues par la vaccination avec le produit d'AstraZeneca et non pas de l'ensemble du fardeau pouvant être prévenu (ex. cas non hospitalisés, complications à court et long terme de la COVID-19, impact indirect de la vaccination lié à une diminution de la transmission). Ensuite, puisque l'incidence de la COVID-19 influence directement cette analyse, les bénéfices de la vaccination seront d'autant plus grands dans les régions aux prises avec une incidence élevée de cette maladie. Finalement, il faut souligner que cette analyse est faite dans un contexte d'incertitude quant à l'approvisionnement en vaccins, au risque à venir de COVID-19 ainsi qu'au risque exact associé au VITT.

Par ailleurs, le VITT est de mieux en mieux compris. Les cliniciens sont davantage à l'affût de ce syndrome. Un algorithme clinique en cas de suspicion de VITT a été développé de même qu'un test diagnostique. Un traitement adapté qui devrait limiter sa sévérité et les risques de décès est désormais disponible. Un document expliquant les aspects cliniques du VITT et la conduite à suivre a été largement diffusé dans le réseau de la santé du Québec(16). Cette sensibilisation des cliniciens et de la population devrait vraisemblablement permettre une détection plus précoce du VITT, une meilleure prise en charge et mener à une létalité plus faible.

Recommandations

Considérant les éléments précédemment mentionnés :

- ▶ Dans le contexte épidémiologique actuel d'une troisième vague en croissance, le CIQ considère que les avantages de la vaccination chez les personnes de 45 ans et plus dépassent largement les risques de thrombose avec thrombocytopénie immunitaire vaccinale (VITT) et recommande l'utilisation du vaccin d'AstraZeneca chez ces dernières. Les personnes de ce groupe d'âge vivant avec une maladie chronique ont un risque plus important de complications de la COVID-19 et devraient être particulièrement encouragées à recevoir le vaccin.
- ▶ Pour les personnes ayant fait une thrombose avec thrombocytopénie après la première dose du vaccin d'AstraZeneca, que le VITT ait été confirmé ou non, le CIQ recommande qu'elles ne reçoivent pas une 2^e dose de ce vaccin. Les recommandations concernant l'administration d'une 2^e dose avec un autre type de vaccin pour les personnes ne pouvant pas recevoir le produit d'AstraZeneca, incluant celles de moins de 45 ans ayant reçu une première dose, suivront ultérieurement.
- ▶ Pour les personnes ayant un antécédent de thrombocytopénie induite par l'héparine, malgré l'absence de données, le CIQ recommande par mesure de précaution d'utiliser un vaccin à ARN messager.
- ▶ Chez les femmes enceintes, étant donné la disponibilité de plus de données de sécurité avec les vaccins à ARN messager(17), le CIQ recommande par mesure de précaution de privilégier ce type de vaccin.
- ▶ Le CIQ recommande d'informer les personnes à vacciner et les professionnels de la santé de la survenue rare, mais possible du VITT après la vaccination avec le produit d'AstraZeneca. Les messages suivants pourraient être transmis :
 - ▶ Une thrombose avec thrombocytopénie suivant la vaccination avec le produit d'AstraZeneca survient très rarement (environ 1 cas par 100 000 doses du vaccin d'AstraZeneca administrées);
 - ▶ Les personnes vaccinées avec le produit d'AstraZeneca devraient être avisées d'obtenir rapidement des soins médicaux si elles présentent certains symptômes (essoufflement, douleur à la poitrine, enflure des jambes, douleur abdominale, maux de tête graves ou persistants, vision brouillée,

ecchymoses ou petites taches sanguines à un autre endroit que celui du point d'injection) apparaissant 4 à 20 jours après la vaccination;

- ▶ Les professionnels de la santé devraient être à l'affût de symptômes qui pourraient indiquer une thrombose avec thrombocytopénie (VITT) chez les personnes vaccinées récemment avec le produit d'AstraZeneca, et suivre les lignes directrices applicables, le cas échéant.
- ▶ Le CIQ rappelle l'efficacité élevée et comparable d'une première dose des vaccins d'AstraZeneca et des vaccins à ARN messenger pour prévenir les complications graves de la COVID-19, c'est-à-dire les hospitalisations et les décès (plus de 80 %).
- ▶ Les recommandations pourront être révisées au besoin en fonction de l'évolution de l'épidémiologie de la COVID-19 au Québec, la présence de certains variants qui pourraient augmenter la virulence du SRAS-CoV-2, la disponibilité des différents vaccins contre la COVID-19 de même que les données à venir sur leur efficacité et leur innocuité.

Références

1. European Medicines Agency. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: benefits still outweigh the risks despite possible link to rare blood clots with low platelets [Internet]. 2021 [cité 18 mars 2021]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-benefits-still-outweigh-risks-despite-possible-link-rare-blood-clots>
2. Santé Canada. Santé Canada confirme que les avantages du vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca continuent de l'emporter sur les risques liés à son utilisation au Canada [Internet]. 2021 [cité 18 mars 2021]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/nouvelles/2021/03/sante-canada-confirme-que-les-avantages-du-vaccin-contre-la-covid-19-dastrazeneca-continuent-de-lemporter-sur-les-risques-lies-a-son-utilisation-au.html>
3. Santé Canada. Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 et COVISHIELD : Risque de thrombose avec thrombocytopénie [Internet]. 2021 [cité 24 mars 2021]. Disponible sur : <https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2021/75211a-fra.php>
4. Santé Canada. Monographie avec renseignements destinés aux patients. Vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 [Internet]. 2021 [cité 24 mars 2021]. Disponible sur : <https://www.astrazeneca.ca/content/dam/az-ca/frenchassets/Ourmedicines/az-covid-19-vaccine-product-monograph-fr.pdf>
5. Paul Ehrlich Institute. COVID-19 Vaccine AstraZeneca – Safety Assessment Result: The Vaccine is Safe and Effective in the Fight against COVID-19 [Internet]. 2021 [cité 19 mars 2021]. Disponible sur : <https://www.pei.de/EN/newsroom/hp-news/2021/210319-covid-19-vaccine-astrazeneca-safety-assessment-result-vaccine-safe-and-effective.html;jsessionid=469DA6305BBAC448F21C8A58CC64DA30.intranet241>
6. Pai M, Grill A, Ivers N, Maltsev A, Miller KJ, Razak F, et al. Vaccine Induced Prothrombotic Immune Thrombocytopenia (VIPIT) Following AstraZeneca COVID-19 Vaccination [Internet]. Ontario COVID-19 Science Advisory Table; 2021 [cité 29 mars 2021]. Disponible sur : <https://covid19-sciencetable.ca/sciencebrief/vaccine-induced-prothrombotic-immune-thrombocytopenia-vipit-following-astrazeneca-covid-19-vaccination/>

7. Comité sur l'immunisation du Québec. Signal de cas de thromboses avec thrombocytopénie après l'administration du vaccin d'AstraZeneca et du Covishield. Québec: Institut national de santé publique du Québec; 2021, 5 p.
8. National advisory Committee on Immunization (NACI). NACI rapid response: Recommended use of AstraZeneca COVID-19 vaccine in younger adults [Internet]. 2021 [cité 19 avr. 2021]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/rapid-response-recommended-use-astrazeneca-covid-19-vaccine-younger-adults.html>
9. European Medicines Agency. AstraZeneca's COVID-19 vaccine: EMA finds possible link to very rare cases of unusual blood clots with low blood platelets [Internet]. 2021 [cité 19 avr. 2021]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>
10. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. MHRA issues new advice, concluding a possible link between COVID-19 Vaccine AstraZeneca and extremely rare, unlikely to occur blood clots [Internet]. 2021 [cité 19 avr. 2021]. Disponible sur : <https://www.gov.uk/government/news/mhra-issues-new-advice-concluding-a-possible-link-between-covid-19-vaccine-astrazeneca-and-extremely-rare-unlikely-to-occur-blood-clots>
11. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Communicating the potential benefits and harms of the AstraZeneca COVID-19 vaccine [Internet]. 2021 [cité 19 avr. 2021]. Disponible sur : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/976877/CovidStats_07-04-21-final.pdf
12. Santé Canada. Santé Canada fait le point sur les vaccins contre la COVID 19 d'AstraZeneca et COVISHIELD [Internet]. 2021 [cité 19 avr. 2021]. Disponible sur : <https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2021/75389a-fra.php>
13. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Pandémie de la COVID-19 – Des protocoles efficaces en place pour détecter et traiter les rares cas de thrombocytopénie avec thrombose [Internet]. 2021 [cité 19 avr. 2021]. Disponible sur : <https://www.msss.gouv.qc.ca/ministere/salle-de-presse/communique-2766/>
14. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle P, Eichinger S. A Prothrombotic Thrombocytopenic Disorder Resembling Heparin-Induced Thrombocytopenia Following Coronavirus-19 Vaccination [Internet]. In Review; 2021. Disponible sur : <https://assets.researchsquare.com/files/rs-362354/v1/7f08427c-d913-4802-9eca-eab2a4c57374.pdf>
15. Simard M, de Montigny C, Jean S, Fortin E, Blais C, Théberge I, et al. Impact des comorbidités sur les risques de décès et d'hospitalisation chez les cas confirmés de la COVID-19 durant les premiers mois de la pandémie au Québec [Internet]. 2020 [cité 19 avr. 2021]. Disponible sur : <https://www.inspq.qc.ca/publications/3082-impact-comorbidites-risque-deces-covid19>
16. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Thrombocytopénie immunitaire prothrombotique induite par le vaccin – TIPIV en contexte de vaccination contre la COVID-19 [Internet]. 2021 [cité 19 avr. 2021]. Disponible sur : https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/directives-covid/dgaumip-030_pj_a1-guide-thrombocytopenie-tipiv-vaccin-covid-19.pdf
17. Centers for Diseases Control and Prevention. V-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry [Internet]. 2021. Disponible sur : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html>

Signal de cas de thromboses avec thrombocytopénie après l'administration du vaccin d'AstraZeneca et du Covishield

AUTEUR

Comité sur l'immunisation du Québec

RÉDACTEURS

Nicholas Brousseau
Rodica Gilca
Marilyn Kiely
Philippe De Wals
Gaston De Serres
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

REMERCIEMENTS

Geneviève Deceuninck
Unité de recherche en santé publique (CHU)
Marc Simard
Pierre-Luc Trépanier
Bureau d'information et d'études en santé des populations
Marc Rodger
Centre universitaire de santé McGill

MISE EN PAGE

Marie-France Richard, agente administrative
Direction des risques biologiques et de la santé au travail

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.

© Gouvernement du Québec (2021)

N° de publication : 3124

**Institut national
de santé publique**

Québec 