

Utilisation du vaccin à protéines recombinantes contre la COVID-19 Covifenz de Medicago

AVIS SCIENTIFIQUE INTÉrimAIRE

24 mars 2022 – version 1.0

Faits saillants

- ▶ Le Covifenz est un vaccin contre la COVID-19 à protéines recombinantes avec adjuvant de la compagnie Medicago.
- ▶ Un essai clinique randomisé a conclu à une bonne efficacité d'une série primaire de deux doses du vaccin Covifenz contre les variants Delta et Gamma. Nous ne disposons pas de données sur son efficacité contre le variant Omicron, ni lorsqu'il est donné aux personnes de 65 ans et plus ou lorsqu'il est donné en dose de rappel (troisième dose).
- ▶ Le Covifenz est basé sur une technologie classique, ce qui pourrait favoriser l'acceptabilité d'une vaccination pour des personnes ayant une véritable crainte des vaccins basés sur des technologies plus récentes comme l'ARN messager (ARNm).
- ▶ L'expérience accumulée avec les vaccins à ARNm est plus grande qu'avec les vaccins à protéines recombinantes contre la COVID-19 (Nuvaxovid et Covifenz) et leur efficacité apparaît légèrement plus élevée. Pour cette raison, il est préférable d'utiliser les vaccins à ARNm pour l'immunisation primaire et les doses de rappel dans la plupart des situations.
- ▶ Le CIQ recommande l'utilisation du vaccin Covifenz en série primaire pour les personnes de 18 à 64 ans ayant une contre-indication à l'administration d'un vaccin à ARNm ou qui refuseraient ce dernier type de vaccin.
- ▶ Le CIQ recommande un intervalle de 8 semaines entre les 2 doses prévues.

Contexte

Le vaccin à particules pseudo-virales contre la COVID-19 de Medicago (Covifenz) a reçu une autorisation de mise en marché par Santé Canada le 24 février 2022 pour une utilisation en primovaccination chez les personnes âgées de 18 à 64 ans(1). Le but de cet avis est de décrire brièvement ses principales caractéristiques en termes d'immunogénicité, d'efficacité et d'innocuité, d'évaluer son positionnement par rapport aux autres vaccins disponibles, incluant le vaccin Nuvaxovid (NVX-CoV2373) qui est aussi un vaccin basé sur des protéines recombinantes, et de faire des recommandations pour son utilisation dans la situation qui prévaut en mars 2022 au Québec.

Composition du vaccin

Le Covifenz est un vaccin à protéines recombinantes composé de particules pseudo-virales (coronavirus-like particle, CoVLP). Le vaccin est produit à l'aide de feuilles de tabac (*Nicotiana benthamiana*) qui agissent comme bioréacteurs, et de la bactérie *Agrobacterium tumefaciens* qui permet l'introduction du gène de la protéine de spicule. Il expose l'ensemble de la glycoprotéine de spicule du virus et sa structure ressemble à celle du SRAS-CoV-2. Il est adjuvanté avec le AS03 (émulsion d'huile dans l'eau avec polysorbate 80, tocophérol et squalène) et des traces de polyéthylène glycol (PEG) en tant que sous-produit du polysorbate 80 pourraient être retrouvées(2). Le vaccin Covifenz a principalement été étudié chez les personnes de 18 à 64 ans et deux doses sont prévues à 21 jours d'intervalle. Une dose de 0,5 ml contient 3,75 µg de CoVLP et le vaccin peut être conservé entre 2 et 8 °C.

Immunogénicité du vaccin

Une étude de phase I sur le vaccin Covifenz a été menée en juillet et août 2020. Au total, 180 sujets ont été recrutés pour déterminer le dosage et l'adjuvant appropriés(3). Un dosage de 3,75 µg a été choisi puisqu'une quantité plus élevée n'augmentait pas la concentration des anticorps neutralisants. L'AS03 produit par la compagnie GlaxoSmithKline était l'adjuvant le plus immunogène et avait l'avantage d'être inclus dans des vaccins déjà autorisés au Canada. Au jour 42, soit 21 jours après la 2^e dose, les concentrations moyennes géométriques (CMG) d'anticorps neutralisants étaient supérieures à celles observées chez des personnes non vaccinées ayant été infectées par le SRAS-CoV-2 (sérum de convalescents). Les tendances étaient similaires pour les réponses cellulaires.

La réactivité croisée des anticorps contre les variants Alpha, Beta et Gamma a aussi été évaluée au jour 42(4). Les CMG étaient diminuées pour ces variants comparativement à la souche ancestrale (Wuhan = 2 118; Alpha = 1 544; Beta = 273; Gamma = 555), mais ces CMG restaient comparables ou supérieures à celle du sérum de convalescents qui était de 135 unités contre la souche ancestrale.

Après un suivi de 6 mois chez 18 individus ayant reçu 3,75 µg de CoVLP lors de cette étude de phase I, des anticorps neutralisants ont été détectés chez 94 % des participants (17/18), mais les titres avaient diminué d'un facteur de 10 environ(4).

Un total de 753 sujets a été recruté entre novembre 2020 et mars 2021 pour la phase II d'une étude de phases II-III sur le vaccin Covifenz avec une randomisation 5 : 1 (vaccin : placebo)(5). Les participants ont été divisés en trois groupes, soit des adultes de 18 à 64 ans en santé (n = 306), des adultes de 65 ans et plus en santé (n = 282) et des adultes avec une maladie chronique (n = 165). La vaccination a induit des anticorps neutralisants et des réponses cellulaires 21 jours après la dose 1, qui ont augmenté 21 jours après la dose 2. Après la 1^{re} dose, la séroconversion était plus faible chez les 65 ans et plus (38 %) que chez les 18-64 ans en santé (51 %). Après la 2^e dose, la séroconversion était similaire dans ces 2 groupes (≥ 98 %). Les CMG d'anticorps neutralisants après la 2^e dose étaient semblables chez les 18-64 ans et les 65 ans et plus, mais l'immunité cellulaire était meilleure chez les 18-64 ans sans maladie chronique par rapport aux 18-64 ans avec maladie chronique et aux 65 ans et plus. Après deux doses, les CMG d'anticorps neutralisants étaient 10 fois supérieures à celles de sérums de convalescents.

Nous ne disposons pas de données sur la réponse immunitaire comparative du vaccin Covifenz avec celle générée par des vaccins à ARN messager (ARNm) ou le Nuvaxovid, sur l'immunogénicité liée à un intervalle allongé entre les 2 doses, sur l'immunogénicité d'une dose de rappel ou sur l'immunogénicité de calendriers mixtes incluant le vaccin Covifenz.

Efficacité du vaccin

Un essai clinique randomisé de phases II-III sur le vaccin Covifenz a été mené auprès de 24 141 sujets recrutés entre mars et septembre 2021 dans 85 centres de 6 pays différents. Au total, 12 074 personnes ont été randomisées dans le groupe vacciné et 12 067 dans le groupe placebo(6). L'efficacité vaccinale (EV) contre la COVID-19 symptomatique (tout symptôme) a été évaluée à partir du jour 7 suivant la 2^e dose. Seulement 109 participants (0,4 %) avaient 65 ans ou plus et 1 831 (7,5 %) étaient des adultes avec maladie chronique. L'EV globale du vaccin était de 71,0 % (IC95 %, 58,7-80,0 %). Cette EV était semblable selon le sexe, le groupe ethnique et la présence ou non de maladies chroniques. L'EV était inférieure à zéro avec de larges intervalles de confiance chez les personnes séropositives pour le SRAS-CoV-2 au recrutement, et de 75,6 % (IC95 %, 64,2-83,7) chez celles séronégatives. Seulement 109 participants vaccinés avaient plus de 65 ans et l'étude n'avait pas la puissance pour mesurer l'EV chez ces derniers. L'EV était de 78,1 % (IC95 % 53,9-90,5 %) pour prévenir une maladie modérée à grave (84,5 % pour ceux séronégatifs au recrutement). Aucun cas grave n'est survenu dans le groupe vacciné, contre 3 dans le groupe placebo (dont 2 hospitalisations). Le tableau présente l'EV retrouvée contre les différents variants en circulation lors de l'étude. L'EV contre le variant Omicron n'a pu être déterminée puisque l'étude a été conduite avant son émergence. Le nombre plus élevé de cas de souche non déterminée chez les vaccinés (et l'EV négative associée) était lié à la charge virale faible et aux symptômes très légers retrouvés chez ces cas vaccinés.

Tableau 1 Efficacité vaccinale du Covifenz selon le variant(6)

Variant	Vaccin (N cas)	Placebo (N cas)	Efficacité vaccinale (IC95 %)
Souche ancestrale	0	0	-
Alpha	0	5	100 % (28-ND)
Delta	11	39	75 % (53-88)
Gamma	6	46	89 % (75-96)
Lamda	0	3	100 % (-50-ND)
Mu	0	4	100 % (2-ND)
Non déterminée	14	7	-75 % (-364-29)

ND : non disponible

Nous ne disposons pas encore d'étude portant sur l'efficacité à long terme de ce vaccin, sur son efficacité contre le variant Omicron, ni sur l'efficacité d'une dose de rappel. L'essai de phase III ne permet pas non plus de tirer des conclusions fermes concernant l'EV chez les personnes de 65 ans et plus ou l'EV contre les maladies graves.

Innocuité du vaccin

Dans l'étude de phase III, l'innocuité du vaccin Covifenz a été étudiée chez 24 076 sujets âgés de 18 ans et plus dont 12 036 ont reçu le vaccin et 12 040 ont reçu le placebo(1,6). Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme lié au vaccin. Deux cas de myocardite ont été signalés après la 2^e injection, un chez un sujet vacciné et l'autre dans le groupe placebo. Deux cas de paralysie de Bell sont survenus moins de 14 jours après la vaccination. Les renseignements disponibles sur les cas de paralysie de Bell étaient insuffisants pour établir une relation de causalité avec le vaccin. Suivant la vaccination, il n'y a eu aucun décès, aucun cas de syndrome de Guillain et Barré ni de cas d'anaphylaxie.

Une surveillance active a été effectuée chez un sous-groupe de participants âgés de 18 à 64 ans qui ont reçu 2 injections (4 094 ont reçu le vaccin et 3 635 le placebo), avec un suivi d'au moins 2 mois après la 2^e injection. Les réactions indésirables étaient d'intensité légère à modérée, duraient de 1 à 3 jours et survenaient plus fréquemment dans le groupe des vaccinés. La fréquence et l'intensité des réactions indésirables augmentaient avec la 2^e dose.

Chez les participants qui ont reçu le vaccin, une majorité a rapporté des réactions locales, dont 92,5 % une douleur, 38,0 % un œdème et 20,1 % un érythème au site d'injection. Des réactions locales de grade 3 ont été rapportées chez 0,8 % des vaccinés après la 1^{re} dose et chez 2,1 % après la 2^e dose.

Les réactions systémiques étaient plus fréquentes chez les vaccinés (87,3 %) que dans le groupe placebo (65,0 %). Les réactions systémiques les plus couramment rapportées chez les vaccinés étaient des céphalées (68,5 %), de la fatigue (64,7 %), des myalgies (67,8 %), un malaise général (63,8 %), des frissons (46,7 %) et des arthralgies (40,0 %). Un gonflement au niveau axillaire (15,1 % des vaccinés) ou cervical (22,2 % des vaccinés) a été signalé. Par contre, une lymphadénopathie a été rapportée chez seulement 0,4 % des vaccinés et chez 0,2 % dans le groupe placebo. Après la 1^{re} dose, 1,1 % des vaccinés ont signalé de la fièvre comparativement à 8,8 % après la 2^e dose. Les réactions systémiques de grade 3 étaient plus fréquentes après la 2^e dose de vaccin (3,1 %) qu'après la 1^{re} (1,0 %). Cinq sujets vaccinés ont rapporté chacun une réaction de grade 4 dont un malaise, des frissons, des céphalées, de la fièvre et des myalgies.

Interchangeabilité et coadministration

Le vaccin Covifenz n'a pas été étudié lorsqu'utilisé à l'intérieur de calendriers mixtes. Toutefois, les résultats de nombreuses études expérimentales et observationnelles portant sur des calendriers mixtes comportant différents vaccins dirigés contre la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 ont été rassurants quant à l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de tels calendriers(7).

Le vaccin Covifenz n'a pas été étudié lorsque coadministré avec d'autres vaccins. De nombreuses études ont cependant montré que les vaccins non vivants restent sécuritaires, immunogènes et efficaces lorsque coadministrés avec des vaccins inactivés ou vivants atténués(8).

Stratégie d'utilisation

Le vaccin Covifenz de Medicago possède des caractéristiques intéressantes et est, de ce fait, un outil supplémentaire dans l'arsenal de la lutte contre la COVID-19. Ce vaccin semble par contre moins efficace que ceux à ARNm qui ont aussi l'avantage d'avoir été l'objet de très nombreuses études sur le terrain ayant permis de bien connaître leurs profils d'efficacité et d'innocuité, notamment en ce qui concerne le risque de myocardite qui a été documenté chez les personnes âgées de moins de 30 ans, surtout après une deuxième dose et chez les sujets masculins. Dans l'étude de phase III sur le vaccin Covifenz, il n'y a pas eu plus de cas de myocardite dans le groupe vacciné que dans le groupe placebo, mais on ne peut exclure une association entre ce vaccin à protéines recombinantes et la survenue de rares cas de myocardite étant donné la taille des effectifs étudiés.

Il reste difficile de comparer le profil d'efficacité et d'innocuité du vaccin Covifenz et de l'autre vaccin à protéines recombinantes disponible, le Nuvaxovid. Par exemple, les études d'efficacité du Nuvaxovid ont été faites en présence des variants Alpha et Beta, et celles du vaccin Covifenz en présence des variants Delta et Gamma. Par ailleurs, on ne dispose que de peu ou pas de données sur l'EV du Covifenz chez les aînés, sur la coadministration ou l'interchangeabilité du Covifenz avec d'autres vaccins ni sur l'immunogénicité et l'EV d'une dose de rappel de Covifenz, alors que davantage d'informations sont disponibles pour le Nuvaxovid(7,9). Il y a cependant une absence de données pour ces deux vaccins concernant l'EV contre le variant Omicron. Par ailleurs, le vaccin Covifenz reste basé sur une technologie classique tout comme le Nuvaxovid, ce qui pourrait favoriser l'acceptabilité pour des personnes ayant une véritable crainte des vaccins à ARNm.

Il est à noter qu'aucun pays à part le Canada n'a autorisé le Covifenz en date du 24 mars 2022. L'Organisation mondiale de la Santé n'a pas pour le moment accepté ce vaccin étant donné que la compagnie de tabac Phillip Morris International est en lien avec Medicago(10). Cet élément pourrait avoir un impact sur la reconnaissance de ce vaccin par certains pays.

Recommandations et conclusions

L'expérience accumulée avec les vaccins à ARNm est bien plus grande qu'avec le vaccin Covifenz et leur efficacité semble légèrement plus élevée. Pour ces raisons, il est préférable d'utiliser les vaccins à ARNm dans la plupart des situations. Les données d'immunogénicité, d'efficacité et d'innocuité qui sont disponibles permettent toutefois de conclure que le vaccin Covifenz pourrait être utilisé dans certaines situations.

Le CIQ recommande l'utilisation du Covifenz pour les personnes ayant une contre-indication à l'administration d'un vaccin à ARNm. Le Covifenz peut également être offert aux adultes ayant des craintes vis-à-vis des vaccins à ARNm ou qui refuseraient une vaccination avec ce dernier type de vaccin. Cela correspond aux mêmes indications que l'autre vaccin à protéines recombinantes disponible, le Nuvaxovid. Comme pour les autres vaccins contre la COVID-19, un intervalle de 8 semaines entre les deux doses de la série primaire apparaît optimal pour maximiser l'efficacité et l'innocuité, avec un intervalle minimal de 21 jours.

Étant donné le manque de données disponibles pour le vaccin Covifenz, le CIQ recommande de restreindre son utilisation aux personnes de 18 à 64 ans et pour la série primaire seulement. Il existe peu d'informations en ce qui concerne son efficacité chez les personnes de 65 ans et plus et sa performance lorsqu'il est administré en dose de rappel; les vaccins à ARNm ou en second lieu le Nuvaxovid devraient être privilégiés dans ces situations. La bonne immunogénicité du Covifenz chez les aînés et les principes généraux de vaccinologie suggèrent cependant que le vaccin Covifenz devrait être efficace et sécuritaire dans ces groupes. De façon exceptionnelle, le CIQ propose donc de permettre son utilisation chez les personnes de 65 ans et plus ou comme dose de rappel si une personne refusait à la fois un vaccin à ARNm et le Nuvaxovid, après un consentement éclairé mentionnant le peu de données disponibles dans ces situations.

En cas d'hypersensibilité documentée au polyéthylène glycol (PEG), une utilisation prudente d'un vaccin à protéines recombinantes pourrait être envisagée, après consultation avec un allergologue. Par ailleurs, ce vaccin est contre-indiqué pour les personnes présentant une hypersensibilité sévère à l'un des constituants du vaccin, notamment le polysorbate.

Le vaccin Covifenz peut être coadministré avec un vaccin inactivé ou vivant atténué, ainsi qu'un test cutané à la tuberculine (TCT). Il peut aussi être administré moins de 14 jours avant ou après un autre vaccin. Dans ces situations, il reste pertinent de mentionner l'absence de données disponibles concernant la coadministration du Covifenz avec d'autres vaccins.

Avec l'arrivée des vaccins à protéines recombinantes comme le Covifenz, les vaccins à vecteur viral contre la COVID-19 ne devraient être proposés que lorsque les vaccins à ARNm et les vaccins à protéines recombinantes sont tous deux contre-indiqués ou refusés, et après discussion des risques potentiels, incluant la possibilité de thrombocytopénie immunitaire prothrombotique après les vaccins à vecteur viral.

Il est à noter que ces recommandations pourraient être modifiées en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique de la COVID-19 au Québec et de nouvelles connaissances sur les vaccins.

Références

1. Medicago. Monographie - COVIFENZ - Vaccin contre la COVID-19 (particules pseudo-virales [PPV] à partir de plantes, recombinantes, avec adjuvant) [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://medicago.com/app/uploads/2022/02/Covifenz-m-fr.pdf>
2. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Recommendations on the use of Medicago COVID-19 vaccine (Covifenz) [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-medicago-covid-19-vaccine/recommendations-use-medicago-covid-19-vaccine.pdf>
3. Ward BJ, Gobeil P, Séguin A, Atkins J, Boulay I, Charbonneau P-Y, et al. Phase 1 randomized trial of a plant-derived virus-like particle vaccine for COVID-19. *Nat Med*. 2021;27(6):1071-8.
4. Gobeil P, Pillet S, Boulay I, Charland N, Lorin A, Cheng MP, et al. Durability and Cross-Reactivity of Immune Responses Induced by an AS03 Adjuvanted Plant-Based Recombinant Virus-Like Particle Vaccine for COVID-19 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.08.04.21261507>
5. Gobeil P, Pillet S, Boulay I, Séguin A, Makarkov A, Heizer G, et al. Phase 2 Randomized Trial of an AS03 Adjuvanted Plant-Based Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 in Healthy Adults, Older Adults and Adults with Comorbidities [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.14.21257248>
6. Hager KJ, Marc GP, Gobeil P, Diaz RS, Heizer G, Llapur C, et al. Efficacy and Safety of a Plant-Based Virus-Like Particle Vaccine for COVID-19 Adjuvanted with AS03 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2022. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.01.17.22269242>
7. Stuart ASV, Shaw RH, Liu X, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2022;399(10319):36-49.
8. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec (PIQ) [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/protocole-d-immunisation-du-quebec-piq/>
9. Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of a COVID-19 Vaccine (NVX-CoV2373) Co-administered With Seasonal Influenza Vaccines [Internet]. *Allergy and Immunology*; 2021. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.06.09.21258556>
10. World Health Organization. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process [Internet]. 2022. Disponible sur: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_02March2022.pdf

Comité sur l'immunisation du Québec

MEMBRES ACTIFS

Sapha Barkati, Centre universitaire de santé Mc Gill

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

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

Nicholas Brousseau

Gaston De Serres

Philippe De Wals

Chantal Sauvageau

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

Michaël Desjardins, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Rodica Gilca

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-Thanh, Présidente par intérim

Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

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

Catherine Guimond

Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre

Monique Landry, Groupe sur l'acte vaccinal du MSSS (GAV) Ministère de la Santé et des Services sociaux

Marc Lebel, Association des pédiatres du Québec

Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine

Benoît Morin

Association québécoise des pharmaciens propriétaires

Lina Perron, Direction de la prévention et du contrôle des maladies infectieuses

Ministère de la Santé et des Services sociaux

Bruno Turmel, Réseau des responsables en immunisation, TCNMI par intérim

Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Eveline Toth, Direction générale adjointe de la protection de la santé publique

Ministère de la Santé et des Services sociaux

MEMBRES D'OFFICE

Dominique Grenier

Patricia Hudson

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

Institut national de santé publique du Québec

Utilisation du vaccin à protéines recombinantes contre la COVID-19 Covifenz de Medicago

AUTEURS

Comité sur l'immunisation du Québec

Nicholas Brousseau

Yen-Giang Bui

Philippe De Wals

Direction des risques biologiques et de la santé au travail

MISE EN PAGE

Marie-France Richard

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 (2022)

N° de publication : 3213