

CCDR RMTTC

15 October 2001 • Volume 27 • ACS-5, 6

le 15 octobre 2001 • Volume 27 • DCC-5, 6

ISSN 1188-4169

Contained in this issue:

- ACS-5 — Update on hepatitis A vaccine (AVAXIM®, Aventis Pasteur) 1
- ACS-6 — Statement on recommended use of meningococcal vaccines 2

Contenu du présent numéro :

- DCC-5 — Le point sur le vaccin contre l'hépatite A (AVAXIM®, Aventis Pasteur) 1
- DCC-6 — Déclaration sur l'utilisation recommandée des vaccins antiméningococciques 2

An Advisory Committee Statement (ACS)

National Advisory Committee on Immunisation (NACI)*

UPDATE ON HEPATITIS A VACCINE (AVAXIM®, AVENTIS PASTEUR)

Preamble

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides Health Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public-health advice relating to immunization. Health Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge, and is disseminating this document for information purposes. Persons administering or using the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian licensed manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have only sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy when used in accordance with the product monographs.

The manufacturer of one of the hepatitis A vaccines licensed in Canada, (Avaxim®, Aventis Pasteur) has provided revised information on the content of this vaccine. Each dose (0.5 mL) of Avaxim® contains:

- HAV antigen units (as defined by the manufacturer) 160
- Aluminum hydroxide 0.3 mg
- 2-phenoxyethanol 2.5 µg

* **Members:** Dr. V. Marchessault (Chairperson), Dr. J. Spika (Executive Secretary), J. Brousseau (Administrative Secretary), Dr. I. Bowmer, Dr. G. De Serres, Dr. S. Dobson, Dr. J. Embree, Dr. I. Gemmill, Dr. J. Langley, Dr. M. Naus, Dr. P. Orr, Dr. B. Ward, A. Zierler.

Liaison Representatives: S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. V. Lentini (DND), Dr. M. Douville-Fradet (ACE), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. R. Massé (CCMOH), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson, (CIDS), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. M. Wharton (CDC).

Ex-Officio Representatives: Dr. A. King (CIDPC), Dr. L. Palkonyay (BBR), Dr. P. Riben (MSB).

This statement was prepared by Dr. Ian Gemmill and approved by NACI.

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)

Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*

LE POINT SUR LE VACCIN CONTRE L'HÉPATITE A (AVAXIM®, AVENTIS PASTEUR)

Préambule

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à Santé Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans les domaines de la médecine, des sciences et de la santé publique. Santé Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent ou utilisent le vaccin doivent également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par le fabricant autorisé du vaccin au Canada. Les fabricants ont uniquement fait approuver le vaccin et démontré son innocuité et son efficacité lorsqu'il est utilisé selon la monographie du produit.

Le fabricant de l'un des vaccins contre l'hépatite A homologués au Canada (Avaxim®, Aventis Pasteur) a fourni de nouvelles informations sur le contenu de ce vaccin. Chaque dose (0,5 mL) d'Avaxim® contient :

- unités d'antigène du VHA (selon la définition du fabricant) 160
- hydroxyde d'aluminium 0,3 mg
- 2-phénoxyéthanol 2,5 µg

* **Membres :** D' V. Marchessault (président), D' J. Spika (secrétaire général), J. Brousseau (secrétaire administrative), D' I. Bowmer, D' G. De Serres, D' S. Dobson, D' J. Embree, D' I. Gemmill, D' J. Langley, D' M. Naus, D' P. Orr, D' B. Ward, A. Zierler.

Représentants de liaison : S. Callery (CHICA), D' J. Carsley (ACSP), D' V. Lentini (DDN), D' M. Douville-Fradet (CCE), D' T. Freeman (CMFC), D' R. Massé (CCMOH), D' J. Salzman (CCMTMV), D' L. Samson, (SCMI), D' D. Scheifele (CAIRE), D' M. Wharton (CDC).

Représentants d'office : D' A. King (CPCMI), D' L. Palkonyay (BPBR), D' P. Riben (DGSM).

Cette déclaration a été préparée par le D' Ian Gemmill et approuvée par le CCNI.

- formaldéhyde 12.5 µg
- medium 199, water for injection up to 0.5 mL
- neomycin trace amounts

This update is a revision of the Supplementary Statement on Hepatitis A Vaccine (ACS-4), published on 1 July, 2000.

An Advisory Committee Statement (ACS)

National Advisory Committee on Immunisation (NACI)*

STATEMENT ON RECOMMENDED USE OF MENINGOCOCCAL VACCINES

Preamble

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides Health Canada with ongoing and timely medical, scientific, and public-health advice relating to immunization. Health Canada acknowledges that the advice and recommendations set out in this statement are based upon the best current available scientific knowledge, and is disseminating this document for information purposes. Persons administering or using the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph(s). Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monograph(s) of the Canadian licensed manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have only sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy when used in accordance with the product monographs.

Introduction

Neisseria meningitidis causes sporadic cases and outbreaks of meningococcal disease (invasive) in Canada at a rate of approximately one per 100,000 population per year with the greatest disease burden in children < 5 years of age⁽¹⁾. This Gram negative diplococcus is surrounded by a polysaccharide capsule, the chemical composition of which defines the serogroup of the organism. Five serogroups (A, B, C, Y and W-135) of *N. meningitidis* account for almost all cases of invasive disease caused by this organism in Canada⁽¹⁾. Currently available purified capsular polysaccharide vaccines can provide some protection against serogroups A, C, Y and W-135 but have limited immunogenicity in early childhood and provide a relatively short period of protection. A new vaccine – consisting of serogroup C capsular polysaccharide conjugated to a protein carrier – is immunogenic from early infancy, induces immunologic memory and protects against serogroup C meningococcal disease. Since the epidemiology of serogroup C meningococcal disease is unpredictable and varies from region to

* **Members:** Dr. V. Marchessault (Chairperson), Dr. J. Spika (Executive Secretary), J. Brousseau (Administrative Secretary), Dr. I. Bowmer, Dr. G. De Serres, Dr. S. Dobson, Dr. J. Embree, Dr. I. Gemmill, Dr. J. Langley, Dr. M. Naus, Dr. P. Orr, Dr. B. Ward, A. Zierler.

Liaison Representatives: S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. V. Lentini (DND), Dr. M. Douville-Fradet (ACE), Dr. T. Freeman (CFPC), Dr. R. Massé (CCMOH), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. L. Samson, (CIDS), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. M. Wharton (CDC).

Ex-Officio Representatives: Dr. A. King (CIDPC), Dr. L. Palkonyay (BBR), Dr. P. Riben (MSB).

This statement was prepared by Dr. Andrew J. Pollard and Dr. Theresa W.S. Tam and approved by NACI.

- formaldéhyde 12,5 µg
- milieu 199, eau pour injection allant jusqu'à 0,5 mL
- néomycine traces

Il s'agit d'une modification de la Déclaration supplémentaire sur le vaccin contre l'hépatite A (DCC-4) qui a parue le 1^{er} juillet 2000.

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)

Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)*

DÉCLARATION SUR L'UTILISATION RECOMMANDÉE DES VACCINS ANTIMÉNINGOCOCCIQUES

Préambule

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à Santé Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans les domaines de la médecine, des sciences et de la santé publique. Santé Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent ou utilisent le vaccin doivent également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par le fabricant autorisé du vaccin au Canada. Les fabricants ont uniquement fait approuver le vaccin et démontré son innocuité et son efficacité lorsqu'il est utilisé selon la monographie du produit.

Introduction

Neisseria meningitidis est à l'origine de cas sporadiques et d'éclosions de méningococcie (invasive) au Canada; l'incidence de cette infection est d'environ un cas pour 100 000 habitants par année et ce sont les enfants de < 5 ans qui sont les plus frappés⁽¹⁾. Ce diplocoque à Gram négatif est entouré d'une capsule de polysaccharides, dont la composition chimique définit le sérotype auquel appartient l'organisme. Cinq sérotypes (A, B, C, Y et W-135) de *N. meningitidis* sont à l'origine de presque tous les cas d'infection invasive causés par cet organisme au Canada⁽¹⁾. Les vaccins offerts actuellement, qui sont préparés à partir de polysaccharides capsulaires purifiés, peuvent fournir une certaine protection contre les sérotypes A, C, Y et W-135, mais leur immunogénicité est limitée chez les enfants en bas âge et la protection qu'ils confèrent est d'une durée relativement courte. Un nouveau vaccin, constitué d'un polysaccharide capsulaire du sérotype C conjugué à un support protéique, est immunogénique dès la petite enfance, induit une mémoire immunologique et protège contre l'infection à méningocoque du sérotype C. Étant donné qu'il est difficile de prédire l'épidémiologie de l'infection associée au sérotype C et qu'elle varie

* **Membres :** D^e V. Marchessault (président), D^e J. Spika (secrétaire général), J. Brousseau (secrétaire administrative), D^e I. Bowmer, D^e G. De Serres, D^e S. Dobson, D^e J. Embree, D^e I. Gemmill, D^e J. Langley, D^e M. Naus, D^e P. Orr, D^e B. Ward, A. Zierler.

Représentants de liaison : S. Callery (CHICA), D^e J. Carsley (ACSP), D^e V. Lentini (DDN), D^e M. Douville-Fradet (CCE), D^e T. Freeman (CMFC), D^e R. Massé (CCMOH), D^e J. Salzman (CCMTMV), D^e L. Samson, (SCMI), D^e D. Scheifele (CAIRE), D^e M. Wharton (CDC).

Représentants d'office : D^e A. King (CPCMI), D^e L. Palkonyay (BPBR), D^e P. Riben (DGSM).

Cette déclaration a été préparée par le D^e Andrew J. Pollard et la D^e Theresa W.S. Tam, et approuvée par le CCNI.

region, the impact of implementation of this new vaccine may differ over time depending on location.

Epidemiology of meningococcal disease in Canada

Case definition

In Canada, meningococcal disease is reportable at the national level. A confirmed-case is currently defined as one with clinical features compatible with meningococcal disease with laboratory confirmation of infection through isolation of *N. meningitidis* from a normally sterile site (blood, cerebrospinal fluid [CSF], joint, pleural or pericardial fluid) or demonstration of *N. meningitidis* antigen in CSF. A probable case is defined as invasive disease with purpura fulminans or petechiae in the absence of a positive blood culture and no other apparent cause⁽²⁾. Some provinces and territories are now collecting data on cases detected by the demonstration of meningococcal DNA in blood or CSF using polymerase chain reaction (PCR). National case definitions are currently being revised to take into account new diagnostic techniques.

Diagnosis and bacterial typing

Laboratory confirmation of a clinical diagnosis of meningococcal disease is important for regional and national surveillance and in the identification and management of outbreaks. Gram stain of a skin aspirate, blood smear, CSF or other body fluids is helpful in diagnosis. Culture of blood, cerebrospinal fluid (in the absence of contraindications to lumbar puncture), and skin aspirate may all be considered for isolating bacteria for identification. Isolates recovered from throat swab culture may also assist in bacterial identification. Latex agglutination antigen testing is a useful adjunct in some cases although sensitivity ranges from 32% to 96%⁽³⁾. Data from Europe suggest that blood culture may fail to isolate meningococci in as many as 35% to 60% of cases confirmed using rapid molecular diagnosis^(4,6). PCR is now available in several centres in Canada including the National Microbiology Laboratory (NML), Health Canada for rapid molecular diagnosis of meningococcal infection and serogroup identification. PCR can distinguish serogroups A, B, C, Y and W-135 meningococci, on whole blood, cerebrospinal fluid or fluids from alternate normally sterile sites (Dr. R. Tsang, National Microbiology Laboratory, Winnipeg: personal communication, 2001)⁽⁷⁾. PCR has greater sensitivity than culture, particularly if there has been prior administration of antibiotics^(4,6,8) (Dr. A.J. Pollard, University of British Columbia, Vancouver: unpublished observations, 2001).

Several methods are used to track the epidemiology of *N. meningitidis* in Canada. An antibody or PCR method can be used to determine the serogroup, the capsular polysaccharide type of the organism. Serotyping and serosubtyping refers to the use of antibodies to further classify bacteria by detecting antigenic variation in proteins located in the outer membrane of the organism^(9,10). Multilocus enzyme electrophoresis (MLEE) divides bacteria into closely related groups based on the electrophoretic mobility of various bacterial highly conserved cytoplasmic – “housekeeping” – proteins^(11,12). Multilocus sequence typing (MLST) detects clones of meningococci based on differences in the nucleotide sequence

d'une région à l'autre, les répercussions de l'introduction de ce nouveau vaccin pourraient varier au fil du temps, en fonction de l'endroit.

Épidémiologie de l'infection à méningocoque au Canada

Définition de cas

Au Canada, l'infection à méningocoque est une maladie à déclaration obligatoire à l'échelon national. À l'heure actuelle, un cas confirmé est celui qui présente des symptômes cliniques compatibles avec une méningococcie et qui est confirmé en laboratoire par l'isolement de *N. meningitidis* à partir d'un site habituellement stérile (sang, liquide céphalorachidien [LCR], liquide synovial, liquide pleural ou liquide péricardique) ou par la démonstration de la présence de l'antigène de *N. meningitidis* dans le LCR. Un cas probable est défini comme une infection invasive avec purpura fulminans ou pétéchie, en l'absence d'une culture sanguine positive et d'une autre cause apparente⁽²⁾. Certaines provinces et certains territoires ont entrepris de recueillir des données sur les cas détectés par la démonstration de la présence d'ADN méningococcique dans le sang ou le LCR à l'aide de la technique de l'amplification par la polymérase (PCR). La définition de cas à l'échelon national fait actuellement l'objet d'une révision de manière à tenir compte des nouvelles techniques diagnostiques.

Diagnostic et typage bactérien

La confirmation en laboratoire d'un diagnostic clinique d'infection à méningocoque est un élément important de la surveillance régionale et nationale; elle est nécessaire à la détection et à la prise en charge des épidémies. Pour établir le diagnostic, il est utile d'effectuer une coloration de Gram dans un aspirat de lésion cutanée, un frottis sanguin ou un échantillon de LCR ou d'un autre liquide organique. Pour isoler la bactérie à des fins d'identification, on peut envisager d'utiliser une culture de sang, de liquide céphalorachidien (en l'absence de contre-indications à une ponction lombaire) ou d'un aspirat de lésion cutanée. Les isolats obtenus à partir d'un prélèvement de gorge peuvent également aider à l'identification de la bactérie. La détection des antigènes par la réaction au latex est un complément utile dans certains cas, mais la sensibilité de ce test est variable, se situant entre 32 % et 96 %⁽³⁾. Selon des données européennes, il se pourrait que l'hémoculture ne parvienne pas à révéler la présence du méningocoque dans 35 % à 60 % des cas confirmés par la suite à l'aide d'une méthode moléculaire rapide^(4,6). Plusieurs centres canadiens, dont le Laboratoire national de microbiologie (LNM) de Santé Canada, utilisent maintenant le test par PCR pour effectuer un diagnostic moléculaire rapide de l'infection à méningocoque et identifier le sérotype. Cette méthode permet de distinguer les sérogroupes A, B, C, Y et W-135 du méningocoque, à partir du sang total, du LCR ou d'autres liquides provenant de sites habituellement stériles (Dr. R. Tsang, Laboratoire national de microbiologie [Winnipeg] : communication personnelle, 2001)⁽⁷⁾. Le test par PCR présente une plus grande sensibilité que la culture, en particulier si l'on a déjà administré des antibiotiques^(4,6,8) (Dr. A.J. Pollard, University of British Columbia [Vancouver] : observations non publiées, 2001).

Plusieurs méthodes servent à l'étude épidémiologique de *N. meningitidis* au Canada. Pour déterminer le sérotype, soit le type de polysaccharide capsulaire de l'organisme, on utilise un test de dépistage des anticorps ou un test par PCR. Par ailleurs, on se sert des anticorps pour classer la bactérie avec plus de précision par la détermination des variations antigéniques des protéines situées sur la membrane externe de l'organisme^(9,10); on obtient ainsi le sérotype et le sérosous-type de la bactérie. Enfin, le typage par électrophorèse des protéines («multilocus enzyme electrophoresis» ou MLEE) permet de diviser les bactéries en groupes étroitement reliés en fonction de la migration électrophorétique de différentes protéines bactériennes cytoplasmiques très conservées – (protéines «housekeeping»)^(11,12). Le typage

of the genes that encode various housekeeping proteins⁽¹³⁾. In pulse field gel electrophoresis (PFGE) restriction endonucleases are used to fragment bacterial DNA before separating DNA on an electrophoretic gel. Patterns of separation of the DNA fragments allow comparison of genetic relatedness between different isolates⁽¹⁴⁾.

Meningococcal disease is endemic in Canada with periods of increased activity occurring roughly every 10 to 15 years, but with no consistent pattern. The incidence of meningococcal disease has varied considerably with different serogroups, age groups, geographic location and time. The last major epidemic of meningococcal disease occurred in 1940-1943 (serogroup A), when the peak incidence was close to 13 per 100,000 population per year. Since then, the overall incidence of disease has remained ≤ 2 per 100,000 per year (range 0.5 to 2.1). There have been sporadic localized outbreaks and periods of elevated activity (serogroup C) during 1989-1993 and 2000-present^(1,15,16).

Case by case data for meningococcal disease is available from 1985 to 2000. During this period, there were an average of 303 cases of the disease reported per year in Canada. Cases of meningococcal disease occur year round, but the majority present in the winter months. Overall, the incidence (per 100,000 population) has been highest among children < 1 year of age (14.8), followed by children 1 to 4 years of age (4.2) and adolescents 15 to 19 years of age (2.3). Age-specific incidences for all other age groups ranged from 0.5 to 1.2 per 100,000 population per year. Of the 4,483 cases reported in 1985-2000, children < 1 year of age accounted for 18% of cases (mean of 50 cases per year), those 1 to 4 years of age accounted for 21% (mean of 58 cases per year), those 5 to 9 years of age accounted for 7% (mean of 20 cases per year), those 10 to 14 years of age accounted for 8% (mean of 22 cases per year), those 15 to 19 years of age accounted for 14% (mean of 41 cases per year). One third of cases occurred in persons ≥ 20 years of age.

Of the small numbers of *N. meningitidis* isolates characterized from 1971 to 1974, serogroups A and C were the most frequently identified⁽¹⁷⁾. From 1975 to 1989, serogroup B predominated. The majority of the isolates were serotype 2b, 4 and 15 and the most common subtype was P1.2.⁽¹⁸⁾ In 1986 a new clone of serogroup C, serotype 2a characterized by MLEE as electrophoretic type 15 (ET-15), was identified in Canada for the first time⁽¹⁸⁾. Since then serogroups B and C have been responsible for most of the cases of endemic meningococcal disease in Canada. However, serogroup C isolates have almost exclusively been responsible for clusters or outbreaks in schools and communities.

The overall case fatality rate for meningococcal disease (all serogroups) rose from 9% in 1985 to 12% in 1993, with the emergence of the more virulent serogroup C ET-15 clone. The case fatality rate then declined steadily to 7% in 1998 and began to increase again in 1999 (11%), reflecting the fluctuations in serogroup C disease activity^(1,15).

Serogroup C epidemiology

From 1985 to 2000, there were an average of 111 group C cases reported per year (range 16 to 247) in Canada, with a peak in the incidence in 1992 at 0.9 per 100,000 population. The highest incidence rate (per 100,000 population) for serogroup C is seen in children < 5 years of age (2.9 and 1.6 respectively for infants

génomique multilocus («multilocus sequence typing» ou MLST) permet de détecter les clones de méningocoques à partir des différences dans la séquence nucléotidique des gènes codant pour les diverses protéines «housekeeping»⁽¹³⁾. Dans la technique d'électrophorèse en champ pulsé, on se sert des endonucléases de restriction pour obtenir des fragments d'ADN bactérien avant de séparer l'ADN sur un gel d'électrophorèse. Les motifs obtenus par la séparation des fragments d'ADN permettent de déterminer le lien génétique entre différents isolats⁽¹⁴⁾.

L'infection à méningocoque est endémique au Canada; on observe des périodes d'activité accrue environ tous les 10 à 15 ans, mais aucune tendance précise ne peut être dégagée. L'incidence de cette infection varie considérablement en fonction des différents sérogroupes, des groupes d'âge, de l'emplacement géographique et du moment. La dernière grande épidémie est survenue entre 1940 et 1943 (séro groupe A); au sommet de l'épidémie, l'incidence se chiffrait à près de 13 cas pour 100 000 habitants par année. Depuis lors, le taux global d'incidence de cette maladie est demeuré ≤ 2 pour 100 000 par année (intervalle de 0,5 à 2,1). On a observé des éclosions sporadiques à des endroits précis et des périodes d'activité accrue (séro groupe C) entre 1989 et 1993 et de 2000 à nos jours^(1,15,16).

Il existe des données cas par cas concernant l'infection à méningocoque pour la période allant de 1985 à 2000. Au cours de cette période, 303 cas en moyenne ont été signalés par année au Canada. Des cas de méningococcie sont déclarés toute l'année, mais la majorité surviennent au cours des mois d'hiver. Dans l'ensemble, l'incidence (taux pour 100 000 habitants, par année) la plus élevée est observée chez les enfants de < 1 an (14,8); suivent les enfants de 1 à 4 ans (4,2) et les adolescents de 15 à 19 ans (2,3). Les taux d'incidence selon l'âge pour tous les autres groupes d'âge allaient de 0,5 à 1,2 pour 100 000 habitants. Sur les 4 483 cas signalés entre 1985 et 2000, les enfants de < 1 an représentaient 18 % des cas (moyenne de 50 cas par année), ceux de 1 à 4 ans, 21 % (moyenne de 58 cas par année), ceux de 5 à 9 ans, 7 % (moyenne de 20 cas par année), ceux de 10 à 14 ans, 8 % (moyenne de 22 cas par année) et ceux de 15 à 19 ans, 14 % (moyenne de 41 cas par année). Un tiers des cas concernaient des sujets de ≥ 20 ans.

Sur le petit nombre d'isolats de *N. meningitidis* caractérisés entre 1971 et 1974, les sérogroupes qui ont été le plus souvent identifiés sont A et C⁽¹⁷⁾. De 1975 à 1989, c'est le séro groupe B qui a prédominé. La majorité des isolats étaient de sérotype 2b, 4 et 15, et le sous-type le plus fréquemment identifié était P1.2.⁽¹⁸⁾ En 1996, on a identifié pour la première fois au Canada un nouveau clone du séro groupe C, sérotype 2a, que l'on a pu caractériser grâce à la technique MLEE comme étant du type électrophorétique 15 (ET-15)⁽¹⁸⁾. Depuis lors, les sérogroupes B et C ont été à l'origine de la plupart des cas d'infection à méningocoque endémique au Canada. Toutefois, presque toutes les grappes ou éclosions de cas dans les écoles et les communautés étaient dues au séro groupe C.

Le taux de létalité global pour l'infection à méningocoque (tous les sérogroupes) a augmenté; il est passé de 9 % en 1985 à 12 % en 1993, tandis qu'on observait l'émergence du clone ET-15 du séro groupe C, plus virulent. Le taux de létalité a ensuite diminué de façon constante pour atteindre 7 % en 1998, puis a recommencé à augmenter en 1999 (11 %), ce qui traduit les fluctuations de l'activité de l'infection due au séro groupe C^(1,15).

Épidémiologie de l'infection due au séro groupe C

Entre 1985 et 2000, au Canada, 111 cas d'infection due au séro groupe C ont été déclarés en moyenne par année (intervalle de 16 à 247); le taux d'incidence a atteint un sommet en 1992, année où il se chiffrait à 0,9 cas pour 100 000 habitants. Le taux d'incidence le plus élevé (nombre de cas pour 100 000 habitants) pour le séro groupe C est celui que l'on observe

< 1 year, and children 1 to 4 years), followed by those 15 to 19 years of age (1.23). In other age groups the highest rate is < 1.0 per 100,000 population.

The features of serogroup C disease include the occurrence of outbreaks in schools, a high incidence in adolescents and young adults (median age 15 years), a higher proportion of cases presenting as septicemia (88% vs. 79%)⁽¹⁹⁾, and a higher case fatality rate as compared to group B disease during the same period (14% vs. 6%)^(15,19). A retrospective study in Quebec for cases presenting during 1990 to 1994 showed that 15% of survivors of serogroup C disease had sequelae (skin scars 12%, amputations 5%, hearing loss 2%, renal problems 1% and other sequelae 4%) with the group between 20 to 59 years of age suffering the highest mortality and morbidity.

The emergence of the serogroup C ET-15 clone was associated with an increase in localized outbreaks (1989-1993) and in the proportion of endemic disease caused by this serogroup (25% of cases in 1985 vs. 64% in 1992). This increase in activity was first seen in Ontario in the 1988-1989 season, followed by the Atlantic provinces and Quebec, with the western provinces increasing later. Intensive selective vaccination campaigns with polysaccharide vaccines, ranging from high schools to larger populations were carried out between 1991-1993 in Ontario, Quebec, Prince Edward Island and British Columbia⁽¹⁹⁻²³⁾. Several campaigns targeting persons > 1 year of age proved insufficient to curb continuing outbreak cluster activity in Quebec, and a province-wide mass immunization campaign was launched in November 1992, in which 84% of persons 6 months to 20 years of age were immunized with polysaccharide vaccines⁽²⁴⁾.

After a period of declining incidence from 1994 to 1999, there was a resurgence of serogroup C disease beginning in January 2000 with 101 confirmed-cases reported in 2000 and 87 in the first 6 months of 2001. Localized outbreaks, predominantly in adolescents and young adults, have been reported by five provinces (Alberta, British Columbia, Manitoba, Quebec and Ontario). In Quebec, cases have occurred in populations previously vaccinated in 1991-1992 (Dr. M. Douville-Fradet, Ministère de la santé et des services sociaux, Québec: personal communication, 2001). Vaccine campaigns which generally targeted high school-aged children and extending to a varying degree to include younger children and young adults were launched in the following areas: Alberta (province-wide campaign); Abbotsford, British Columbia; Winnipeg, Manitoba; London, Ontario, and Québec City, Quebec. Prior to May 2001 all vaccine campaigns used polysaccharide vaccines. British Columbia, Ontario and Quebec were the first provinces to use a conjugate meningococcal vaccine that was newly licensed in Canada in April 2001. Data from the NML showed that group C isolates in 2001 were predominantly of serotype 2a (91%) and the most common serosubtype amongst serotype 2a strains was P1.2,5. Since February 2001, serosubtype P1.1,7 has been increasingly identified in serotype 2a group C isolates from Quebec and Ontario. Of the 99 serogroup C invasive isolates tested at NML from 1 January, to 18 May, 2001, 96% belonged to ET-15.

Serogroup B epidemiology

There has been less fluctuation in the incidence of serogroup B disease over time compared to serogroup C. Children < 5 years of age account for the majority of serogroup B cases (median = 2 years of age, 1985-2000) and they have the highest incidence

chez les enfants de < 5 ans (2,9 et 1,6 respectivement pour les nourrissons de < 1 an et les enfants de 1 à 4 ans), groupe qui est suivi des adolescents de 15 à 19 ans (1,23). Dans les autres groupes d'âge, le plus haut taux observé est < 1,0 pour 100 000 habitants.

L'infection par le sérotype C se caractérise notamment par la survenue d'éclotions dans les écoles, une incidence élevée chez les adolescents et les jeunes adultes (médiane : 15 ans), une proportion plus élevée de cas se présentant comme une septicémie (88 % contre 79 %) ⁽¹⁹⁾ et un taux de létalité plus élevé que celui associé au groupe B pendant la même période (14 % contre 6 %) ^(15,19). Une étude rétrospective effectuée au Québec au sujet des cas survenus entre 1990 et 1994 a révélé que 15 % des survivants de l'infection due au sérotype C présentaient des séquelles (cicatrices cutanées : 12 %, amputations : 5 %, perte d'audition : 2 %, troubles rénaux : 1 % et autres séquelles : 4 %) et que c'est parmi le groupe des 20 à 59 ans que les taux de mortalité et de morbidité étaient les plus élevés.

L'apparition du nouveau clone ET-15 du sérotype C a été associée à une augmentation du nombre d'éclotions localisées (1989-1993) et de la proportion de cas endémiques causés par ce sérotype (25 % des cas en 1985 contre 64 % en 1992). Cette activité accrue a d'abord été observée en Ontario au cours de la saison 1988-1989, puis dans les provinces de l'Atlantique et au Québec, et plus tard dans les provinces de l'Ouest. Des campagnes intensives de vaccination sélective par des vaccins polysaccharidiques, de portées variables (écoles secondaires ou populations plus vastes), ont été menées entre 1991 et 1993 en Ontario, au Québec, à l'Île-du-Prince-Édouard et en Colombie-Britannique⁽¹⁹⁻²³⁾. Diverses campagnes ciblées aux personnes de > 1 an n'ont pas réussi à freiner l'apparition continue de grappes d'éclotions au Québec, à ces causes une campagne de masse à l'échelle de la province a été lancée en novembre 1992, au cours de laquelle 84 % des personnes de 6 mois à 20 ans ont été immunisées au moyen de vaccins polysaccharidiques⁽²⁴⁾.

Après un déclin du taux d'incidence entre 1994 et 1999, on a assisté à une reprise de l'activité de l'infection due au sérotype C à partir de janvier 2000; 101 cas confirmés ont été déclarés en 2000 et 87, dans les 6 premiers mois de 2001. Des éclotions localisées, principalement chez les adolescents et les jeunes adultes, ont été signalées par cinq provinces (Alberta, Colombie-Britannique, Manitoba, Québec et Ontario). Au Québec, des cas se sont déclarés dans des populations qui avaient déjà été vaccinées en 1991-1992 (Dr. M. Douville-Fradet, ministère de la Santé et des Services sociaux [Québec] : communication personnelle, 2001). Des campagnes de vaccination qui visaient globalement les enfants du secondaire et dont certaines incluaient des enfants plus jeunes et les jeunes adultes, ont été lancées dans les endroits suivants : Alberta (campagne à l'échelle de la province); Abbotsford (Colombie-Britannique); Winnipeg (Manitoba); London (Ontario) et Québec (Québec). Avant mai 2001, toutes les campagnes de vaccination faisaient appel à des vaccins polysaccharidiques. La Colombie-Britannique, l'Ontario et le Québec ont été les premières provinces à utiliser un vaccin antiméningococcique conjugué qui venait d'être homologué au Canada, en avril 2001. Des données provenant du LNM ont révélé que les isolats du sérotype C en 2001 appartenaient en majorité au sérotype 2a (91 %) et que le sérosous-type le plus répandu du sérotype 2a était P1.2,5. Depuis février 2001, le sérosous-type P1.1,7 est de plus en plus souvent identifié dans les isolats du sérotype 2a (sérotype C) au Québec et en Ontario. Parmi les 99 isolats du méningocoque invasif du sérotype C analysés au LNM entre le 1^{er} janvier et le 18 mai 2001, 96 % étaient du type ET-15.

Épidémiologie de l'infection due au sérotype B

Si l'on compare le sérotype B au sérotype C, on constate moins de fluctuation dans l'incidence des cas dus à ce sérotype. Les enfants de < 5 ans représentent la majorité des cas dus au sérotype B (médiane : 2 ans, 1985-2000) et affichent le taux d'incidence le plus élevé (pour

(per 100,000 population), with rates of 8.9 for infants < 1 year and 1.3 for children 1 to 4 years of age.

Serogroup B cases are more likely to present as meningitis (18%) as compared to group C cases. The case fatality rate for group B cases is 6%, with 3% of survivors developing physical sequelae. The highest morbidity and mortality occurs at the extremes of age⁽¹⁹⁾. In contrast to serogroup C isolates, recent serogroup B strains have showed considerable genetic diversity as reflected in the many different combinations of serotype and serosubtype antigens and varied electrophoretic types⁽²⁵⁾.

Serogroup Y Epidemiology

An increasing incidence in serogroup Y disease has been observed in the United States (U.S.) during the past decade⁽²⁶⁾. No such trends have been observed in Canada, where serogroup Y represented 7% of isolates characterized from 1985 to 2000 and serogroup-specific incidence remained relatively stable at an average of 0.06 per 100,000 population (mean: 14 confirmed-cases per year, range: 0 to 34 cases per year). Of note, however, is the recent increase in the incidence of serogroup Y disease in Ontario, accounting for 30% of laboratory confirmations (10 of 33 isolates) from the province during the first 4 months of 2001. Serogroup Y disease has tended to affect older adults (median: 25 years of age) and is associated with a case fatality rate (10%) intermediate between that of serogroup C and serogroup B cases.

Serogroup A and serogroup W-135 epidemiology

Neither serogroup A nor W-135 meningococcal disease are commonly reported in Canada. Since the epidemics of the early 1940's, the incidence of serogroup A disease has declined dramatically⁽¹⁷⁾. From 1985 to 2000, there were a total of 44 cases with invasive serogroup A disease reported (range 0 to 8 cases per year), with an average incidence of 0.01 per 100,000 population. There were no deaths attributed to serogroup A disease. During the same time period, there were a total of 101 cases with invasive serogroup W-135 disease reported (range 1 to 12 cases per year), with an average incidence of 0.02 per 100,000 population. The case fatality for serogroup W-135 was 5%. Median ages for serogroup A and W-135 cases were 18 and 19 years of age respectively. Serogroup A and W-135 remain risks for travellers to meningococcal-endemic areas and to Mecca, Saudi Arabia during the Hajj (see below).

Antibiotic resistance

The occurrence of *N. meningitidis* with decreased susceptibility to penicillin (DSP) has been observed in some areas of Canada. An outbreak caused by a single clone of *N. meningitidis* with DSP was reported in Saskatchewan in 1995⁽²⁷⁾. From 1997 to 2000, the percentage of invasive meningococcal isolates with DSP in Ontario increased from 10% to 35% (minimum inhibitory concentration [MIC] \geq 0.12 mg/L), with serogroup W-135 having a much higher rate of DSP than other serogroups⁽²⁸⁾. The clinical significance of these meningococci that are relatively resistant to penicillin is uncertain, but there have been some rare case reports of failure of penicillin therapy for meningococcal disease caused by DSP strains in other countries⁽²⁹⁾.

100 000 habitants), les nourrissons de < 1 an affichant un taux de 8,9 et les enfants de 1 à 4 ans, un taux de 1,3.

Les cas dus au séro-groupe B sont plus nombreux à présenter un tableau de méningite (18 %), comparativement aux cas associés au séro-groupe C. Le taux de létalité pour le séro-groupe B est de 6 %, et 3 % des survivants souffrent de séquelles physiques. Les taux de morbidité et de mortalité plus élevés sont ceux des groupes d'âge extrêmes⁽¹⁹⁾. Contrairement aux isolats de séro-groupe C, les souches du séro-groupe B isolées récemment présentent une diversité génétique considérable, comme en témoignent les nombreuses combinaisons différentes de sérotype et de sérosous-type et les différents types électrophorétiques⁽²⁵⁾.

Épidémiologie de l'infection due au séro-groupe Y

Aux États-Unis (É.-U.), au cours de la dernière décennie⁽²⁶⁾, on a observé une incidence accrue de l'infection due au séro-groupe Y. Cette tendance n'a pas été relevée au Canada, où les isolats du séro-groupe Y représentent 7 % des isolats caractérisés entre 1985 et 2000; en outre, l'incidence propre à ce séro-groupe est restée relativement stable, soit en moyenne de 0,06 pour 100 000 habitants (moyenne : 14 cas confirmés par année, intervalle : 0 à 34 cas par année). Fait à noter, cependant, on observe depuis peu en Ontario une augmentation de l'incidence des cas dus au séro-groupe Y, qui représentent 30 % des cas confirmés en laboratoire (10 des 33 isolats) dans cette province au cours des 4 premiers mois de 2001. L'infection due au séro-groupe Y tend à frapper des adultes plus âgés (médiane : 25 ans) et est associée à un taux de létalité (10 %) se situant entre celui du séro-groupe C et celui du séro-groupe B.

Épidémiologie de l'infection due au séro-groupe A et au séro-groupe W-135

Au Canada, il est rare que des cas d'infection par les méningocoques du séro-groupe A ou du séro-groupe W-135 soient signalés. Depuis les épidémies du début des années 40, l'incidence des cas associés au séro-groupe A a chuté radicalement⁽¹⁷⁾. Entre 1985 et 2000, on a rapporté en tout 44 cas d'infection invasive par le séro-groupe A (intervalle de 0 à 8 cas par année), ce qui représente une incidence moyenne de 0,01 cas pour 100 000 habitants. Aucun décès n'a été attribué au méningocoque du séro-groupe A. Pendant cette même période, on a signalé 101 cas d'infection invasive par le séro-groupe W-135 (intervalle 1 à 12 cas par année), ce qui représente une incidence moyenne de 0,02 cas pour 100 000 habitants. Le taux de létalité pour le séro-groupe W-135 était de 5 %. Les âges médians pour les cas associés aux séro-groupes A et W-135 étaient de 18 et de 19 ans, respectivement. L'infection due au séro-groupe A et au séro-groupe W-135 demeure un risque pour les voyageurs qui se rendent dans des régions endémiques pour le méningocoque et au pèlerinage de La Mecque en Arabie Saoudite (voir plus bas).

Antibiorésistance

Dans certaines régions du Canada, on a constaté des cas d'infection par *N. meningitidis* affichant une sensibilité réduite à la pénicilline (SRP). Une éclosion causée par un seul clone de *N. meningitidis* présentant une SRP a été signalée en Saskatchewan en 1995⁽²⁷⁾. De 1997 à 2000, le pourcentage d'isolats de méningocoque invasif présentant une SRP en Ontario a augmenté : il est passé de 10 % à 35 % (concentration minimale inhibitrice [CMI] \geq 0,12 mg/L) et le taux le plus élevé de SRP est associé au séro-groupe W-135⁽²⁸⁾. On ne connaît pas exactement l'importance sur le plan clinique de l'infection due à des méningocoques qui sont relativement résistants à la pénicilline mais, dans d'autres pays, on a signalé de rares cas où le traitement par la pénicilline a été inefficace contre la méningococcie causée par des souches présentant une sensibilité réduite à la pénicilline⁽²⁹⁾.

Global epidemiology of meningococcal disease

Approximately 500,000 cases of endemic meningococcal disease are thought to occur annually worldwide⁽³⁰⁾, with many more cases reported when there are epidemics. There are marked differences in the incidence of meningococcal disease in different countries. The annual incidence varies between 1 and 12 per 100,000 population in industrialized nations, but may reach 10 to 20 per 100,000 in non-industrialized nations and over 200 per 100,000 during epidemics^(31,32). The reason for the high incidence of disease in some developed countries (e.g., United Kingdom [U.K.] 4/100,000; New Zealand, 12/100,000) and the low incidence in others (e.g., France, 0.6/100,000; U.S. 1/100,000 and Canada 1/100,000) are unknown^(1,26,33,34). The majority of sporadic cases in developed countries are attributed to serogroup B and serogroup C meningococci. However, as mentioned above, in the U.S. serogroup Y now accounts for over 30% of cases⁽²⁶⁾. Elevated rates of (hyperendemic) serogroup B disease were noted in Norway and Iceland in the 1970's⁽³⁵⁾ and more recently in the Pacific Northwest U.S.⁽³⁶⁾, and a prolonged outbreak has continued for 10 years among the Maori and Pacific Islander ethnic groups in New Zealand⁽³⁷⁾. Recent global epidemiologic data is summarized in a report available from the World Health Organization website*.

Epidemics of serogroup A meningococcal disease have occurred in sub-Saharan Africa in an area known as the 'meningitis belt'⁽³²⁾ every 5 to 10 years for most of the past century⁽³⁸⁾. More recently, countries in Africa outside the meningitis belt have been affected by epidemic disease as a result of cross-border spread⁽³⁹⁾. Current policy in sub-Saharan Africa is to implement population vaccine programs only when numbers of cases reach the epidemic threshold for that region⁽⁴⁰⁾, although a new initiative is investigating the use of new protein-polysaccharide conjugate vaccines to provide population immunity through infant immunization⁽⁴¹⁾. Meningococcal disease is very unusual amongst travellers to Africa, however, the intercontinental spread of African clones has been clearly documented⁽¹¹⁾. This spread may have occurred when healthy travellers with nasopharyngeal carriage of *N. meningitidis* moved from one area to another. Cyclic epidemic serogroup A meningococcal disease has also occurred in China every 10 years for much of the past century^(42,43), and two pandemics of disease caused by clones of meningococci originating in China have been described⁽⁴⁴⁾. Outbreaks of serogroup A meningococcal disease in Mongolia⁽⁴⁵⁾, India^(44,46) and Nepal⁽⁴⁷⁾ have been described in the last 2 decades. Both serogroup A and W-135 meningococcal infections have affected pilgrims to Mecca in three separate outbreaks in the past 15 years with secondary cases associated with the pilgrims' return to their home countries^(46,48-50).

Risk factors

Over half of cases of meningococcal disease affect infants, children and adolescents < 19 years of age. The greatest disease burden is in infants and children < 5 years of age, with a peak incidence at 6 to 24 months of age^(1,16,26). There is an additional smaller peak during second decade of life, and the early part of the third decade. Disease is most common in late winter and early spring^(1,16,26),

* World Health Organization (2000) WHO report on global surveillance of epidemic-prone infectious diseases. Department of communicable disease surveillance and response <<http://www.who.int/emc/diseases/meningitis/index.html>>.

Épidémiologie de l'infection à méningocoque dans le monde

On croit que le nombre annuel de cas endémiques d'infection par le méningocoque est d'environ 500 000 dans le monde entier⁽³⁰⁾, mais un nombre beaucoup plus grand de cas est rapporté lorsque des épidémies se déclarent. Le taux d'incidence de l'infection à méningocoque se caractérise par des différences marquées d'un pays à l'autre. L'incidence annuelle va de 1 à 12 cas pour 100 000 habitants dans les pays industrialisés, mais peut atteindre de 10 à 20 cas pour 100 000 habitants dans les pays non industrialisés et plus de 200 pour 100 000 au cours d'épidémies^(31,32). On ne sait pas pourquoi le taux d'incidence est élevé dans certains pays développés (p. ex., Royaume-Uni [R.-U.] : 4/100 000; Nouvelle-Zélande : 12/100 000) et faible dans d'autres (p. ex., France : 0,6/100 000; É.-U. : 1/100 000 et Canada : 1/100 000)^(1,26,33,34). La majorité des cas sporadiques qui surviennent dans les pays développés sont attribués aux méningocoques du sérotype B et du sérotype C. Toutefois, comme on l'a indiqué précédemment, aux É.-U., le sérotype Y représente maintenant plus de 30 % des cas⁽²⁶⁾. Des taux élevés (hyperendémiques) d'infection par le sérotype B ont été observés en Norvège et en Islande dans les années 70⁽³⁵⁾ et, plus récemment, dans les États du nord de la côte du Pacifique aux É.-U.⁽³⁶⁾. De plus, une éclosion prolongée sévit depuis 10 ans dans les populations maories et des îles du Pacifique vivant en Nouvelle-Zélande⁽³⁷⁾. Des données épidémiologiques mondiales récentes sont fournies dans un rapport que l'on peut consulter sur le site Web de l'Organisation mondiale de la Santé*.

Pendant la majeure partie du siècle dernier⁽³⁸⁾, l'Afrique subsaharienne a connu des épidémies d'infection à méningocoque du sérotype A tous les 5 à 10 ans dans une région appelée la «ceinture de la méningite»⁽³²⁾. Plus récemment, des pays d'Afrique à l'extérieur de la ceinture de la méningite ont été frappés par des épidémies par suite des mouvements d'un pays à l'autre⁽³⁹⁾. Actuellement, les pays de l'Afrique subsaharienne ont pour politique de n'instaurer des programmes de vaccination dans la population que lorsque le nombre de cas atteint un seuil jugé épidémique pour la région⁽⁴⁰⁾; toutefois, on est à étudier, dans le cadre d'un nouveau projet, l'utilisation possible de nouveaux vaccins conjugués à base de protéines et de polysaccharides qui seraient administrés aux nourrissons de manière à immuniser la population générale⁽⁴¹⁾. Il est très rare d'observer des cas d'infection à méningocoque chez les voyageurs qui se rendent en Afrique, mais la propagation à travers tout le continent de clones africains a été clairement étayée dans des études⁽¹¹⁾. Cette propagation pourrait être due aux déplacements d'une région à l'autre de voyageurs sains chez qui l'infection à *N. meningitidis* est au stade du portage nasopharyngé. La Chine a également connu, pendant la majeure partie du siècle dernier^(42,43), des cycles épidémiques de 10 ans de l'infection par le méningocoque du sérotype A, et l'on a également observé deux pandémies causées par des clones de méningocoques provenant de la Chine⁽⁴⁴⁾. Au cours des 20 dernières années, des éclosions d'infection due au sérotype A se sont produites en Mongolie⁽⁴⁵⁾, en Inde^(44,46) et au Népal⁽⁴⁷⁾. Enfin, au cours des 15 dernières années, trois éclosions distinctes de l'infection à méningocoque des sérotypes A et W-135 ont sévi parmi les pèlerins de La Mecque et ont entraîné des cas secondaires à la suite du retour de ces pèlerins dans leur pays^(46,48-50).

Facteurs de risque

Plus de la moitié des cas d'infection méningococcique concernent les nourrissons, les enfants et les adolescents de < 19 ans. Ce sont les nourrissons et les enfants de < 5 ans qui sont les plus frappés, et l'incidence la plus élevée est observée chez les nourrissons de 6 à 24 mois^(1,16,26). On constate un autre sommet, de moindre importance, au cours de la deuxième décennie de la vie, puis au début de la troisième décennie. La maladie frappe le plus

* Rapport de l'Organisation mondiale de la Santé (2000) sur la surveillance mondiale des maladies infectieuses pouvant donner lieu à des épidémies (en anglais). Maladies transmissibles : surveillance et action. <<http://www.who.int/emc/diseases/meningitis/index.html>>.

although sporadic cases may occur year round. The attack rate for household contacts exposed to patients who have sporadic meningococcal disease has been estimated to be four cases per 1,000 persons exposed, which is 500 to 1,000 times greater than in the general population⁽⁵¹⁾. Recent influenza A infection may also increase the risk of meningococcal infection^(52,53), and active and passive smoking are also associated with a higher incidence of disease⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾. Conditions of overcrowding likely contribute to increased meningococci transmission, thus contributing to outbreaks and epidemics of disease. Bar and nightclub patronage during outbreaks may also increase the risk of disease through close contact with potential carriers⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. Certain immunodeficiencies result in a marked increase in the risk of meningococcal disease, these may include complement deficiencies (and properdin deficiency)^(61,62), hypogammaglobulinaemia^(63,64), anatomic and functional asplenia (e.g., sickle-cell disease)⁽⁶⁵⁾. Individuals with human immunodeficiency virus may also be at increased risk for sporadic meningococcal disease, but not nearly to the degree associated with their risk of infection with other encapsulated organisms such as *Streptococcus pneumoniae*⁽⁶⁶⁾. In the U.S., risk factors for meningococcal disease include ethnic origin and socioeconomic status^(26,67). However, these factors are more likely to reflect differences in other known risks such as household crowding, urban residence, and exposure to tobacco smoke⁽⁶⁸⁾. At this point in time, our ability to predict the changing epidemiology of meningococcal disease is very limited.

Clinical spectrum

The most common form of meningococcal infection is asymptomatic nasopharyngeal carriage. Rates of carriage are low during early childhood, highest in late adolescence and during early adulthood, and may range from 10% to 30% in adolescents and adults^(69,70). Meningococcal disease usually presents as a febrile illness with features of meningitis or septicemia (meningococemia), or both, and a characteristic non-blanching rash⁽⁷¹⁾. The clinical presentation of these syndromes range from a mild illness to a fulminant and fatal form (i.e., septic shock or meningitis with raised intracranial pressure). Occult bacteremia with *N. meningitidis* is also recognized⁽⁷²⁾. Thirty to fifty per cent of cases have meningitis alone, 7% to 10% have features of septicemia alone, and 40% present a mixed picture of meningitis with septicemia⁽⁷³⁾. Other clinical syndromes occur including primary meningococcal conjunctivitis, pneumonia (notably serogroup Y), arthritis and peritonitis. Meningococcal meningitis (mortality: 5%), in the absence of signs of meningococemia, has a better prognosis than meningococcal septicemia (mortality 20% to 40%)^(73,74). Overall mortality is approximately 10% in most countries, including Canada^(1,26). Mortality rates have changed little in recent years⁽⁷⁵⁾; and, though they are similar across various populations, early and optimal management and specialist pediatric intensive care may reduce fatality in children with severe illness from 25% predicted mortality to a rate < 5% (Dr. A.J. Pollard, University of British Columbia, Victoria: personal communication, 2001).

Control of meningococcal disease

Guidelines on the control of meningococcal disease in Canada have been published previously⁽⁷⁶⁾ and are currently being revised. These guidelines cover the management of sporadic cases, outbreaks, and elevated rates of meningococcal disease (hyperendemic disease).

souvent à la fin de l'hiver et au début du printemps^(1,16,26), quoique des cas sporadiques puissent se produire toute l'année. Le taux d'attaque des contacts familiaux exposés à des patients atteints d'une méningococcie de type sporadique a été estimé à 4 pour 1 000 personnes exposées, ce qui représente un taux 500 à 1 000 fois supérieur à celui de la population générale⁽⁵¹⁾. Une infection récente par le virus grippal A augmente également le risque d'infection méningococcique^(52,53) et le tabagisme, actif ou passif, est aussi associé à une incidence plus élevée de la maladie⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾. Il est probable que le fait de vivre dans des logements surpeuplés contribue à la transmission du méningocoque et est donc un facteur pouvant favoriser des éclosions et des épidémies de la maladie. La fréquentation des bars et des boîtes de nuit pendant les éclosions peut également augmenter le risque de transmission à cause du contact étroit avec des porteurs éventuels⁽⁵⁸⁻⁶⁰⁾. Le risque de contracter l'infection est nettement accru chez les personnes souffrant de certaines immunodéficiences : déficit en complément (et déficit en properdine)^(61,62), hypogammaglobulinémie^(63,64) et asplénie anatomique et fonctionnelle (p. ex., drépanocytose)⁽⁶⁵⁾. Les sujets infectés par le virus de l'immunodéficiência humaine peuvent également être exposés à un risque accru de méningococcie sporadique, mais ce risque est loin d'être aussi élevé que le risque d'infection par d'autres organismes encapsulés comme *Streptococcus pneumoniae*⁽⁶⁶⁾. Aux É.-U., les facteurs de risque d'infection à méningocoque incluent également l'origine ethnique et la situation socio-économique^(26,67). Toutefois, ces facteurs sont plutôt le reflet des différences liées à d'autres facteurs de risque connus, comme le surpeuplement des logements, le fait d'habiter en milieu urbain et l'exposition à la fumée du tabac⁽⁶⁸⁾. À l'heure actuelle, notre capacité de prédire l'évolution de l'épidémiologie de l'infection à méningocoque est très limitée.

Formes cliniques

La forme la plus répandue de l'infection à méningocoque est le portage nasopharyngé asymptomatique. Les taux de portage sont peu élevés pendant la petite enfance; ils atteignent un sommet à la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte et peuvent se situer entre 10% et 30% chez les adolescents et les adultes^(69,70). Le tableau clinique de l'infection à méningocoque est habituellement le suivant : fièvre avec méningite ou septicémie (méningococcémie), ou les deux, et éruptions caractéristiques dont la rougeur ne disparaît pas au toucher⁽⁷¹⁾. Ces syndromes peuvent aller d'une atteinte mineure à une atteinte fulminante et fatale (c.-à-d., choc septique ou méningite avec augmentation de la pression intracrânienne). On relève également une bactériémie occulte à *N. meningitidis*⁽⁷²⁾. Trente à cinquante pour cent des cas présentent une méningite seulement, 7% à 10% présentent les caractéristiques d'une septicémie seulement et 40% ont un tableau mixte de méningite et septicémie⁽⁷³⁾. Parmi les autres syndromes cliniques, notons la conjonctivite à méningocoque primaire, la pneumonie (surtout à sérotype Y), l'arthrite et la péritonite. La méningite à méningocoque (taux de mortalité : 5%), en l'absence de signes de méningococcémie, est associée à un meilleur pronostic que la septicémie à méningocoque (taux de mortalité : 20% à 40%)^(73,74). Le taux de mortalité global est d'environ 10% dans la plupart des pays, y compris le Canada^(1,26). Les taux de mortalité ont très peu changé au cours des dernières années⁽⁷⁵⁾ et, bien qu'ils soient à peu près les mêmes dans différentes populations, la prise en charge précoce et optimale et des soins pédiatriques spécialisés et intensifs peuvent réduire la mortalité chez les enfants présentant une atteinte sévère, de 25% (taux de mortalité prévu) à < 5% (Dr. A.J. Pollard, University of British Columbia [Victoria] : communication personnelle, 2001).

Lutte contre l'infection à méningocoque

Les Lignes directrices pour la lutte contre les atteintes méningococciques en vigueur au Canada⁽⁷⁶⁾ font actuellement l'objet d'une révision. Ces lignes directrices portent sur la gestion des cas sporadiques, des éclosions et des taux élevés d'infection à méningocoque (hyperendémie).

Meningococcal vaccines

Meningococcal polysaccharide vaccines

Protection against serogroup A and C meningococci is predicted by the presence of bactericidal antibodies, in serum, directed against the polysaccharide capsule that surrounds the organism⁽⁷⁷⁾. These antibodies may be induced by vaccination with purified meningococcal polysaccharide. For serogroups Y and W-135 meningococci, it is believed that the anti-capsular bactericidal antibody that develops after immunization⁽⁷⁸⁾ is similarly protective. The serogroup B polysaccharide is poorly immunogenic⁽⁷⁹⁾ and induces only transient low avidity antibody in humans. Sub-capsular antigens are thought to be targeted by the bactericidal immune response that develops after serogroup B infection and vaccination⁽⁸⁰⁻⁸³⁾. No serogroup B vaccines are currently available in Canada or the U.S.

Meningococcal polysaccharide vaccines have been widely used in North America for the control of outbreaks of serogroup C meningococcal disease⁽⁸⁴⁾, and for the protection of those travelling to locations experiencing epidemic disease attributed to serogroup A meningococci. In addition, vaccination is recommended for certain individuals who may be at increased risk of meningococcal disease. Effectiveness data from several studies suggest that these vaccines achieve protection of > 85% against serogroup C meningococcal disease in children > 10 years of age and adults. However, they have a lower efficacy in children < 10 years of age and are ineffective in children < 2 years of age^(24,85-88).

Meningococcal polysaccharide vaccines are not recommended for routine immunization because they induce a T-cell independent immune response, resulting in poor immunogenicity and protection in early childhood and a short duration of protection⁽⁸⁹⁾.

Usually, only a small proportion of meningococcal disease cases can be attributed to outbreaks⁽⁹⁰⁾, or travel. Therefore, strategies aiming to reduce the overall burden of disease by only targeting high-risk groups, and travellers, cannot significantly reduce disease burden. Broad protection against meningococcal disease requires immunization against the five major disease-causing serogroups from infancy, and this cannot be achieved with the currently available polysaccharide vaccines which are poorly immunogenic in infancy.

Meningococcal protein-polysaccharide conjugate vaccines

Conjugation of meningococcal polysaccharide to a protein carrier induces T-cell dependent immune responses, as employed in the production of the successful *Haemophilus influenzae* conjugate vaccines and the recently available *Streptococcus pneumoniae* vaccines⁽⁹¹⁻⁹⁴⁾. T cell-dependent immune responses are manifested from early infancy and imply a priming of immunologic memory so that immune responses are long-lasting. Monovalent serogroup C (MenC-conjugate) vaccines⁽⁹⁵⁻¹⁰¹⁾ and bivalent serogroup A/C (MenAC-conjugate)⁽¹⁰²⁻¹⁰⁸⁾ polysaccharide-protein conjugate vaccines have been extensively studied, however only the monovalent serogroup C vaccines are currently marketed. Two different carrier proteins have been used for these meningococcal vaccines: a non-toxic mutant of diphtheria toxin, Cross Reacting Material 197 (CRM₁₉₇) is used in two vaccines⁽¹⁰⁹⁾ and tetanus toxoid in a third^(100,101). These vaccines were introduced into the routine infant immunization schedule in the U.K. in 1999 and, following an immunization catch-up campaign targeting all children and

Vaccins contre le méningocoque

Vaccins polysaccharidiques

La protection contre les méningocoques des sérogroupes A et C est conférée par la présence, dans le sérum, d'anticorps bactéricides dirigés contre la capsule de polysaccharides qui entoure l'organisme⁽⁷⁷⁾. La production de ces anticorps peut être induite par la vaccination au moyen de polysaccharides méningococciques purifiés. Pour les méningocoques des sérogroupes Y et W-135, on croit que les anticorps bactéricides anticapsulaires qui apparaissent après l'immunisation⁽⁷⁸⁾ confèrent une protection semblable. Par contre, les polysaccharides du sérogruppe B sont peu immunogènes⁽⁷⁹⁾, et les anticorps induits chez l'humain sont peu avides et transitoires. On croit que la réponse immunitaire bactéricide qui apparaît après une infection due au sérogruppe B et la vaccination, a pour cible les antigènes sous-capsulaires⁽⁸⁰⁻⁸³⁾. Il n'existe actuellement aucun vaccin contre le méningocoque du groupe B au Canada ni aux É.-U.

Le recours aux vaccins antiméningococciques fabriqués à partir de polysaccharides est très répandu en Amérique du Nord pour la lutte contre les éclosions d'infection à méningocoque du sérogruppe C⁽⁸⁴⁾ et pour la protection des personnes qui se rendent dans des régions où sévissent des épidémies d'infection à sérogruppe A. En outre, ce vaccin est recommandé pour certains sujets qui sont exposés à un risque accru de méningococcie. Les données tirées de plusieurs études sur l'efficacité de ces vaccins révèlent qu'ils confèrent une protection de > 85 % contre le méningocoque du sérogruppe C chez les enfants de > 10 ans et chez les adultes. Cependant, ils sont d'une efficacité moindre chez les enfants de < 10 ans et inefficaces chez les enfants de < 2 ans^(24,85-88).

Les vaccins polysaccharidiques contre le méningocoque ne sont pas recommandés pour l'immunisation systématique car ils induisent une réponse immunitaire indépendante des cellules T; il en résulte une faible immunogénicité et une protection inadéquate pendant la petite enfance, et une protection de courte durée⁽⁸⁹⁾.

Habituellement, seule une petite proportion de cas d'infection à méningocoque peut être attribuée à des éclosions⁽⁹⁰⁾, ou à des voyages. Par conséquent, les stratégies visant à réduire le fardeau global de la maladie mais qui ne visent que certains groupes à risque et les voyageurs, ne parviennent pas à réduire de façon marquée le fardeau de la maladie. Pour assurer une large protection contre l'infection à méningocoque, il faudrait utiliser un vaccin contre les cinq grands sérogroupes à partir de la petite enfance, ce qui est impossible avec les vaccins polysaccharidiques actuellement offerts, qui sont peu immunogènes chez les nourrissons.

Vaccins antiméningococciques conjugués (protéine-polysaccharide)

Le couplage d'un polysaccharide méningococcique et d'une protéine porteuse induit une réponse immunitaire dépendante des cellules T, comme c'est le cas pour les vaccins conjugués contre *Haemophilus influenzae*, qui se sont révélés efficaces, et les vaccins contre *Streptococcus pneumoniae* qui viennent d'être mis sur le marché⁽⁹¹⁻⁹⁴⁾. Les réponses immunitaires dépendantes des cellules T apparaissent dès la petite enfance; elles sont accompagnées d'une induction de la mémoire immune, ce qui permet une réponse immunitaire de longue durée. On a procédé à de vastes études sur les vaccins conjugués monovalents contre le sérogruppe C (MenC-conjugués)⁽⁹⁵⁻¹⁰¹⁾ et sur les vaccins conjugués bivalents contre les sérogroupes A et C (MenAC-conjugués)⁽¹⁰²⁻¹⁰⁸⁾, mais seuls les vaccins monovalents contre le sérogruppe C sont actuellement offerts sur le marché. Deux protéines porteuses différentes ont été utilisées pour les vaccins antiméningococciques : un mutant non toxique de la toxine diphtérique CRM₁₉₇ est utilisé dans deux vaccins⁽¹⁰⁹⁾ et une anatoxine tétanique, dans un troisième^(100,101). Ces vaccins ont été intégrés au programme d'immunisation systématique des nourrissons au R.-U. en 1999 et ont eu un effet notoire sur les taux d'infection à ménin-

adolescents in the country, have had a major impact on serogroup C disease rates with estimated short-term effectiveness > 90% in all age groups⁽¹¹⁰⁾.

Combination protein-polysaccharide meningococcal vaccines containing A, C, Y and W-135 polysaccharides and pneumococcal-meningococcal combination conjugate vaccines are currently in trials and will likely replace purified polysaccharide and monovalent C-conjugate vaccines in the future.

Serogroup B vaccines

No serogroup B meningococcal vaccines are currently licensed for use in Canada or the U.S. and the meningococcal vaccines currently available provide no protection against serogroup B disease. The serogroup B vaccines available today provide limited protection against sporadic serogroup B meningococcal disease in large-scale efficacy studies⁽¹¹¹⁻¹¹⁴⁾. These vaccines have demonstrated poor immunogenicity in children < 4 years of age (who suffer the greatest burden of serogroup B disease) and also have had limited cross-protection against serogroup B strains not included in the vaccine. However, one serogroup B meningococcal vaccine is currently being used in Cuba for infant immunization, and another is planned for introduction in New Zealand to control a prolonged outbreak caused by a single serogroup B clone. Further development of these vaccines and data concerning new serogroup B meningococcal vaccines in clinical trials are anticipated.

Preparations used for immunization

Two different types of preparations of meningococcal vaccines are available: purified capsular polysaccharide vaccines (Men-Ps), and protein-polysaccharide conjugate vaccines (Men-conjugate). Products licensed in Canada include bivalent MenAC-Ps vaccines that contain capsular polysaccharides from serogroup A and C; a quadrivalent serogroup A, C, Y and W-135 vaccine (MenACYW-Ps), which contains capsular polysaccharide from serogroups A, C, Y and W-135 meningococci; and, a newly licensed monovalent serogroup C meningococcal conjugate vaccine (MenC-conjugate) vaccine in which *O*-acetylated C-polysaccharide is conjugated to the protein CRM₁₉₇ (Menjugate™, Chiron vaccines). Two other MenC-conjugate vaccines are produced (NeisVac-C™, Baxter/North American Vaccine; and Meningitec™, Wyeth-Lederle) and are not yet licensed in Canada. NeisVac-C™ contains de-*O*-acetylated C-polysaccharide conjugated to tetanus toxoid and Meningitec™ contains *O*-acetylated C-polysaccharide conjugated to the protein CRM₁₉₇. There is no effective vaccine available for serogroup B meningococci.

Storage and handling requirements

All of the available products should be stored at 2° C to 8° C and must not be frozen. Where appropriate, the vaccines should be reconstituted immediately prior to use according to manufacturer's instructions.

Route of administration and dosage

MenAC-Ps and MenACYW-Ps are given as a single 0.5 mL subcutaneous injection to children and adults > 2 years of age in a separate anatomic site from other co-administered vaccines. For specific protection against serogroup A meningococcal disease this vaccine may be given at ≥ 3 months of age.

gocoque du sérotype C dans le cadre d'une campagne d'immunisation de rattrapage visant tous les enfants et les adolescents du pays; l'efficacité à court terme de ces vaccins est estimée à > 90 % dans tous les groupes d'âge⁽¹¹⁰⁾.

Des vaccins antiméningococciques conjugués (protéine-polysaccharide) contenant des polysaccharides A, C, Y et W-135 et des vaccins conjugués combinés contre le pneumocoque et le méningocoque sont actuellement à l'essai; ils remplaceront vraisemblablement les vaccins à base de polysaccharides purifiés et les vaccins conjugués monovalents contre le sérotype C, à l'avenir.

Vaccins contre le méningocoque du sérotype B

Aucun vaccin contre le méningocoque du sérotype B n'est actuellement homologué au Canada ni aux É.-U., et les vaccins antiméningococciques qui existent actuellement sur le marché ne fournissent aucune protection contre l'infection due au sérotype B. Les vaccins contre le méningocoque du groupe B qui sont offerts ne fournissent qu'une protection limitée contre l'infection sporadique due au sérotype B, selon ce que révèlent des études de grande envergure sur leur efficacité potentielle⁽¹¹¹⁻¹¹⁴⁾. De plus, ces vaccins sont peu immunogènes chez les enfants de < 4 ans (qui sont les plus frappés par l'infection due au sérotype B) et n'offrent qu'une protection croisée limitée contre les souches du sérotype B non incluses dans le vaccin. Toutefois, un vaccin contre le méningocoque du sérotype B est actuellement utilisé à Cuba pour l'immunisation des nourrissons, et un autre devrait être introduit en Nouvelle-Zélande pour lutter contre une éclipse prolongée causée par un seul clone du sérotype B. On devrait assister bientôt à de nouveaux développements au sujet de ces vaccins et disposer de données concernant les nouveaux vaccins contre le méningocoque du sérotype B qui font actuellement l'objet d'essais cliniques.

Préparations vaccinales

Il existe deux types différents de préparations vaccinales contre le méningocoque : les vaccins purifiés à base de polysaccharides capsulaires (Men-Ps) et les vaccins conjugués associant une protéine et un polysaccharide (Men-conjugué). Parmi les produits homologués au Canada, on trouve les vaccins bivalents MenAC-Ps qui contiennent des polysaccharides capsulaires des sérotypes A et C; un vaccin quadrivalent (MenACYW-Ps) qui contient des polysaccharides capsulaires des méningocoques des sérotypes A, C, Y et W-135; et un vaccin conjugué monovalent contre le méningocoque du sérotype C qui vient juste d'être homologué (MenC-conjugué) et dans lequel un polysaccharide C *O*-acétylé est associé à la protéine CRM₁₉₇ (Menjugate^{MC}; vaccins de Chiron). Il existe deux autres vaccins MenC-conjugués (Neis Vac-C^{MC} de Baxter, vaccin North American Vaccine; et Meningitec^{MC} de Wyeth-Lederle), mais ils ne sont pas encore homologués au Canada. Neis Vac-C^{MC} contient des polysaccharides C *O*-désacétylés conjugués à une anatoxine tétanique, et Meningitec^{MC} contient des polysaccharides C *O*-acétylés conjugués à la protéine CRM₁₉₇. Il n'existe pas de vaccin efficace contre le méningocoque du sérotype B.

Conditions de conservation et de manutention

Tous les produits offerts doivent être conservés à une température se situant entre 2 °C et 8 °C; ils ne doivent pas être congelés. S'il y a lieu, les vaccins doivent être reconstitués immédiatement avant leur utilisation, en suivant les instructions du fabricant.

Voie d'administration et posologie

Les vaccins MenAC-Ps et MenACYW-Ps sont administrés en une seule injection sous-cutanée de 0,5 mL aux adultes et aux enfants de > 2 ans, en un point différent de celui utilisé pour les autres vaccins administrés simultanément. Pour obtenir une protection spécifique contre le méningocoque du sérotype A, le vaccin doit être administré à ≥ 3 mois.

MenC-conjugate is given as a single 0.5 mL dose to persons ≥ 1 year of age by intramuscular injection. For infants, three doses are given at 2, 4 and 6 months of age at the same time as the routine primary series administered in a separate site with a different syringe. Two doses are offered to infants from 4 to 11 months of age who missed the first dose. The minimum interval between doses is 4 weeks. Preferably, the vaccine should be administered in the anterolateral thigh in infants and in the deltoid region in older children and adults.

In persons with thrombocytopenia or other bleeding disorders, meningococcal vaccines should be administered with the smallest needle possible (see chapter on Immunization of Persons with Hemophilia and Other Bleeding Disorders, Canadian Immunization Guide, 5th Edition⁽⁸⁹⁾).

Immunogenicity

Two different laboratory methods have been widely used to measure immunogenicity of meningococcal vaccines. The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) measures antibody levels in serum from vaccinees compared with a standard serum⁽¹¹⁵⁾. Serum bactericidal activity (SBA) is a measure of the ability of serum to kill *N. meningitidis* in the presence of a complement⁽¹¹⁶⁾. When the complement source in SBA is human, a titre of ≥ 4 is considered protective based on data from adult military recruits⁽⁷⁷⁾ and may also correlate with an absolute antibody level ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$ as measured by ELISA⁽¹¹⁷⁾, although this may not be true for some ELISA methods^(118,119).

Purified polysaccharide vaccines

Immunogenicity of meningococcal polysaccharide vaccines, MenACYW-Ps and MenAC-Ps has been extensively studied.

Serogroup A polysaccharide. The serogroup A polysaccharide induces bactericidal antibody from 3 months of age, but levels are lower than in adults until 4 to 5 years of age^(120,121). The persistence of antibodies to the capsular polysaccharide of serogroup A *N. meningitidis* after vaccination is age-dependent. In infants < 12 months of age a significant antibody response is maintained for only 1 year, and in those 12 to 17 months of age titers remain elevated for 2 years. With increasing age, the decrease of vaccine-induced antibody levels is less⁽¹²²⁾, and more persistent antibody is obtained in children > 2 years of age⁽¹²³⁾. In one study, antibody titers in children vaccinated at 1 to 4 years of age, despite a booster dose 2 years after initial vaccination, had returned to prevaccination concentrations when reviewed 5 years later⁽¹²⁴⁾. Following vaccination of adults, anti-group A polysaccharide total antibody and bactericidal antibody peak at 1 month and decline rapidly over the next 2 years, but persist above baseline for 10 years⁽¹²⁵⁾.

Serogroup C polysaccharide. Although one study found that 90% of infants 3 months of age produced immune responses to serogroup C polysaccharide⁽¹²⁶⁾ others have not been able to demonstrate presence of protective titers of antibody following vaccination of infants or young children^(127,128). A study in the U.S. found that only 40% of children immunized at 18 to 24 months of age had adequate titers of bactericidal antibody in response to C polysaccharide vaccine⁽¹⁰⁴⁾. In the U.K. only 36% of children aged 4 to 62 months of age developed protective bactericidal titers $\geq 1:4$ following immunization (only included one child < 2 years of

Le MenC-conjugué est administré en une dose unique de 0,5 mL aux sujets de ≥ 1 an par voie intramusculaire. Chez les nourrissons, trois doses sont administrées à 2, 4 et 6 mois en même temps que les autres séries primaires systématiques, mais en un point distinct et avec une seringue différente. Deux doses sont offertes aux nourrissons de 4 à 11 mois qui ont raté la première dose. L'intervalle minimal entre les doses est de 4 semaines. Le vaccin doit de préférence être administré dans la partie antéro-latérale de la cuisse, pour les nourrissons, et dans la région deltoïdienne, pour les enfants plus âgés et les adultes.

Chez les personnes souffrant de thrombocytopenie ou d'autres troubles de la coagulation, les vaccins antiméningococciques doivent être administrés avec une aiguille du plus petit calibre possible (voir la section intitulée «Immunisation des personnes atteintes d'hémophilie et d'autres maladies hémorragiques» du Guide canadien d'immunisation, 5^e édition⁽⁸⁹⁾).

Immunogénicité

Il existe deux méthodes de laboratoire très répandues pour mesurer l'immunogénicité des vaccins antiméningococciques. Le dosage immuno-enzymatique (test ELISA) permet de mesurer les titres d'anticorps sériques après la vaccination, par rapport au sérum normal⁽¹¹⁵⁾. L'activité bactéricide du sérum correspond à la capacité du sérum de tuer *N. meningitidis* en présence d'un complément⁽¹¹⁶⁾. Lorsque le complément utilisé pour induire l'activité bactéricide du sérum est de source humaine, un titre ≥ 4 est considéré comme offrant une protection, à la lumière des données tirées d'études auprès de recrues militaires adultes⁽⁷⁷⁾; ce titre peut être corrélé avec un titre d'anticorps absolu ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$, obtenu au test ELISA⁽¹¹⁷⁾, bien que cette constatation ne soit pas nécessairement vraie pour toutes les méthodes ELISA^(118,119).

Vaccins polysaccharidiques purifiés

L'immunogénicité des vaccins polysaccharidiques MenACYW-Ps et MenAC-Ps a fait l'objet de nombreuses études.

Polysaccharides du sérogroupe A. Les polysaccharides du sérogroupe A induisent la production d'anticorps bactéricides à partir de l'âge de 3 mois, mais jusqu'à 4 ou 5 ans, les sujets présentent des titres inférieurs à ceux que l'on trouve chez les adultes^(120,121). La persistance des anticorps dirigés contre les polysaccharides capsulaires du sérogroupe A de *N. meningitidis*, après la vaccination, est fonction de l'âge. Chez les nourrissons de < 12 mois, une réponse immunitaire significative n'est observée que pendant 1 an, et chez les nourrissons de 12 à 17 mois, les titres demeurent élevés pendant 2 ans. Plus les sujets avancent en âge, moins les titres d'anticorps induits par les vaccins diminuent⁽¹²²⁾; chez les enfants de > 2 ans, on obtient une réponse immunitaire plus persistante⁽¹²³⁾. Dans une étude, les titres d'anticorps obtenus chez des enfants vaccinés à un âge allant de 1 à 4 ans, malgré un rappel 2 ans après le vaccin initial, étaient revenus aux mêmes concentrations qu'avant la vaccination, au bout de 5 ans⁽¹²⁴⁾. Chez les adultes, les anticorps polysaccharidiques totaux du sérogroupe A et les anticorps bactéricides atteignent un sommet 1 mois après la vaccination et diminuent rapidement pendant les 2 années suivantes, mais ils persistent à des concentrations au-dessus des niveaux de référence pendant 10 ans⁽¹²⁵⁾.

Polysaccharides du sérogroupe C. Bien qu'une étude ait révélé que 90 % des nourrissons de 3 mois ont une réponse immunitaire aux polysaccharides du sérogroupe C⁽¹²⁶⁾, on n'a pas pu démontrer, par d'autres études, la présence de titres d'anticorps protecteurs après la vaccination de nourrissons ou de jeunes enfants^(127,128). Selon une étude américaine, seulement 40 % des enfants immunisés à des âges allant de 18 à 24 mois présentaient des titres d'anticorps bactéricides adéquats après l'administration d'un vaccin préparé à partir de polysaccharides C⁽¹⁰⁴⁾. Au R.-U., seulement 36 % des enfants de 4 à 62 mois ont développé des titres bactéricides protecteurs $\geq 1:4$ après avoir été immunisés (l'étude n'incluait qu'un seul enfant de < 2 ans) pendant

age) during an outbreak of serogroup C disease⁽¹²⁹⁾, and in a study of response to vaccination in Montana only 18% of children 1 year of age, 32% of children 2 years of age, and 50% to 60% of children 3 to 5 years of age produced bactericidal titres $\geq 1:4$. The results showed age-dependent differences in the production of bactericidal antibody that were not evident with ELISA antibody titres⁽¹¹⁸⁾.

The rise in bactericidal antibody to serogroup C polysaccharide is transient. During an outbreak in British Columbia, only 50% of children 2 to 6 years of age had detectable bactericidal antibody after 1 month, and only 20% by 1 year post-vaccination⁽¹³⁰⁾. In Spain, a single dose of MenAC-*Ps* induced bactericidal antibodies in 38% of children < 2 years of age, and 58% to 70% at 2 to 5 years of age measured after 1 month. However, after 12 months only 4% of these Spanish children had persistent bactericidal activity and none in those < 3 years of age⁽¹³¹⁾.

In adolescents, responses to MenAC-*Ps* are better, with 85% to 96% of youths 9 to 19 years of age in a British Columbia outbreak producing bactericidal antibody 1 month following vaccination. However, the proportion with protective levels of antibody fell to 40% to 50% after 1 year⁽¹³⁰⁾. Low concentrations of antibody are also found in more than half of recipients 6 to 8 years of age 1 year following vaccination⁽¹²³⁾. Conversely, in adults, following vaccination, anti-serogroup C polysaccharide total antibody and bactericidal activity peaked at 1 month post-vaccination and declined rapidly over the next 2 years but persisted above baseline for 10 years⁽¹²⁵⁾.

These observations have led to the recommendation that immunization be reserved for older children and adults, owing to unreliable antibody induction in children < 18 to 24 months of age^(76,89). It is clear from these data that there are benefits from serogroup C polysaccharide immunization in children < 2 years of age through induction of short-term protection against serogroup C meningococcal infection (e.g., during outbreaks), but prolonged immunity cannot be expected.

Serogroups Y and W-135 polysaccharides. Less information is available about these polysaccharides, but serogroups Y and W-135 polysaccharides are immunogenic in adults and in children > 2 years of age^(78,132-134).

The antibody responses to each of the four polysaccharides in the quadrivalent vaccine are serogroup-specific and independent. There is no cross-immunogenicity to serogroups not contained in the vaccine.

Both serogroup C and serogroup A polysaccharides may induce immunologic hyporesponsiveness in which there is a reduction in SBA compared with the previous immunization levels^(99,103,107,126,134-139). The altered immunologic state occurs after a single dose of polysaccharide and has been observed in both children and adults. It is not known whether this phenomenon has clinical significance.

Protein-polysaccharide conjugate vaccines

A number of studies have examined immunogenicity of MenAC-conjugate and MenC-conjugate in children and adults. Only MenC-conjugate is currently available and immunogenicity of only the serogroup C component is considered here.

une écloison de cas d'infection due au sérotype C⁽¹²⁹⁾. Dans une étude sur la réponse immunitaire à la vaccination effectuée au Montana, seulement 18 % des enfants de 1 an, 32 % des enfants de 2 ans et 50 % à 60 % des enfants de 3 à 5 ans ont développé des titres bactéricides $\geq 1:4$. On constate ainsi des écarts dans la production d'anticorps bactéricides selon l'âge, qui n'avaient pas pu être mis en évidence par le test ELISA⁽¹¹⁸⁾.

L'élévation des titres d'anticorps bactéricides en réponse au vaccin polysaccharidique du sérotype C est transitoire. Au cours d'une écloison en Colombie-Britannique, seulement 50 % des enfants de 2 à 6 ans avaient des titres d'anticorps bactéricides détectables après 1 mois, et seulement 20 % à la fin de la première année suivant la vaccination⁽¹³⁰⁾. En Espagne, une dose unique de MenAC-*Ps* a permis d'induire la production d'anticorps bactéricides chez 38 % des enfants de < 2 ans et chez 58 % à 70 % des enfants de 2 à 5 ans, selon l'évaluation faite après 1 mois. Toutefois, après 12 mois, seulement 4 % des enfants espagnols étaient encore protégés par une activité bactéricide persistante, activité qui avait par ailleurs totalement disparue chez les enfants de < 3 ans⁽¹³¹⁾.

Chez les adolescents, la réponse au MenAC-*Ps* est meilleure; 85 % à 96 % des jeunes de 9 à 19 ans en Colombie-Britannique, lors d'une écloison, avaient produit des anticorps bactéricides 1 mois après la vaccination. Cependant, la proportion de sujets ayant des titres d'anticorps protecteurs n'était plus que de 40 % à 50 % après 1 an⁽¹³⁰⁾. De faibles concentrations d'anticorps sont également observées, 1 an après la vaccination, chez plus de la moitié des sujets vaccinés âgés de 6 à 8 ans⁽¹²³⁾. À l'inverse, chez les adultes, après la vaccination, les anticorps totaux dirigés contre les polysaccharides du sérotype C et l'activité bactéricide atteignaient un sommet 1 mois après la vaccination, puis diminuaient rapidement pendant les 2 années suivantes, mais persistaient à une concentration supérieure au niveau de référence pendant 10 ans⁽¹²⁵⁾.

À la lumière de ces observations, on a recommandé que la vaccination soit réservée aux enfants plus âgés et aux adultes, étant donné que les anticorps induits chez les enfants de < 18 à 24 mois ne confèrent pas de protection fiable^(76,89). Les données indiquent cependant qu'il existe certains avantages à utiliser les vaccins polysaccharidiques du sérotype C chez les enfants de < 2 ans car ils induisent une protection à court terme contre le méningocoque du sérotype C (p. ex., pendant les écloisions), mais que l'on ne peut s'attendre à une immunité prolongée.

Polysaccharides des sérotypes Y et W-135. On ne dispose pas d'autant d'information sur ces polysaccharides, mais l'on sait que les polysaccharides des sérotypes Y et W-135 sont immunogènes chez les adultes et chez les enfants de > 2 ans^(78,132-134).

Les réponses immunitaires obtenues pour chacun des quatre polysaccharides du vaccin quadrivalent sont spécifiques au sérotype et indépendantes. On n'observe pas d'immunogénicité croisée pour les sérotypes non inclus dans le vaccin.

Tant les polysaccharides du sérotype C que ceux du sérotype A peuvent induire une hyporéactivité immunologique caractérisée par une réduction de l'activité bactéricide du sérum, comparativement aux niveaux d'immunisation précédents^(99,103,107,126,134-139). Cette réponse immunitaire apparaît après une dose unique de polysaccharides, aussi bien chez les enfants que chez les adultes. On ne connaît pas l'importance de ce phénomène sur le plan clinique.

Vaccins conjugués (protéine-polysaccharide)

Un certain nombre d'études ont été entreprises pour examiner l'immunogénicité du MenAC-conjugué et du MenC-conjugué chez les enfants et les adultes. À l'heure actuelle, seul le MenC-conjugué est offert sur le marché et seule l'immunogénicité de la composante du sérotype C est analysée dans le présent document.

After immunization with a three-dose primary series of MenAC-conjugate or MenC-conjugate, > 95% of infants develop bactericidal antibody against serogroup C meningococci in studies conducted in Niger (immunizations at 6, 10 and 14 weeks of age)⁽¹⁴⁰⁾, Gambia⁽¹⁰⁶⁾ and the U.K. (immunizations at 2, 3 and 4 months of age)^(95,97,98,102).

Following immunization of infants 7 to 11 months of age with two doses of MenC-conjugate, 100% developed SBA titres $\geq 1:8$ (Dr. K. Cartwright and Dr. I. Jones, Chiron Corporation, California: unpublished data on file courtesy of Dr. L. Danzig, Chiron Corporation, California, 2001).

Immunization of preschool children in Canada with two doses of MenC-conjugate administered 2 months apart induced high levels of bactericidal antibody that persisted for ≥ 12 months⁽⁹⁹⁾. In a U.S. study MenC-conjugate induced higher ELISA and bactericidal antibody titres in toddlers than purified polysaccharide vaccine⁽¹⁰⁴⁾. In the U.K., a comparative study of the three MenC-conjugate vaccines that were available examined immunogenicity in children 12 to 18 months of age. Prior to vaccination 94% had SBA titres of $< 1:4$. After a single dose, 91% to 100% achieved a titre $\geq 1:8$ and 89% to 100% achieved ≥ 4 fold rise in bactericidal activity⁽¹⁰¹⁾. Antibody responses were similar for all three vaccines. Based on this study, in the U.K., a single dose of vaccine was recommended for children > 1 year of age⁽¹⁴¹⁾.

In adolescents, one dose of MenC-conjugate induces higher IgG antibody levels and bactericidal antibody titres than MenAC-Ps at 1 and 12 months after a single dose⁽⁹⁶⁾. Higher salivary IgG antibody levels have also been documented with MenC-conjugate than with MenAC-Ps but similar IgA antibody levels are induced by both vaccines⁽¹⁴²⁾.

The phenomenon of immunologic hyporesponsiveness has not been observed with MenC-conjugate⁽¹³⁵⁾. In individuals rendered hyporesponsive by administration of purified polysaccharide (MenC-Ps), this phenomenon can be overcome by revaccination with MenC-conjugate^(103,136).

Protective levels of MenC-conjugate are induced within 10 days following vaccination in adults, whether or not prior MenAC-Ps has been administered⁽¹⁴³⁾.

Immunologic memory

Immunologic memory is demonstrated by a brisk antibody response to a booster dose of purified meningococcal polysaccharide after primary immunization, and also by the presence of high avidity antibodies.

Studies involving infants and young children in Gambia, comparing MenAC-conjugate with MenAC-Ps, have demonstrated that immunologic memory against serogroup C is induced by the protein-polysaccharide conjugate vaccine, MenAC-conjugate, but not by the purified polysaccharide, MenAC-Ps. Infants receiving one, two or three doses of MenAC-conjugate vaccine before 6 months of age had higher anti-serogroup C IgG and SBA levels at 18 to 24 months than controls who received MenAC-Ps. Conversely, infants who received one or two doses of polysaccharide vaccine in infancy had lower antibody levels than controls⁽¹⁰⁷⁾. In another study, children who received MenAC-Ps in infancy and either MenAC-conjugate or MenAC-Ps at 2 years of age were revaccinated at 5 years of age with MenAC-Ps. Prior vaccination with poly-

Après avoir reçu une série primaire de trois doses de MenAC-conjugué ou de MenC-conjugué, > 95 % des nourrissons ont développé des anticorps bactéricides dirigés contre le méningocoque du sérotype C dans des études menées au Niger (vaccination à 6, 10 et 14 semaines)⁽¹⁴⁰⁾, en Gambie⁽¹⁰⁶⁾ et au R.-U. (vaccination à 2, 3 et 4 mois)^(95,97,98,102).

Des nourrissons de 7 à 11 mois ayant reçu deux doses de MenC-conjugué ont tous développé des titres liés à l'activité bactéricide du sérum $\geq 1:8$ (D^r K. Cartwright et D^r I. Jones, Chiron Corporation [Californie] : données au dossier non publiées, fournies par la D^{re} L. Danzig, Chiron Corporation [Californie], 2001).

Au Canada, l'administration de deux doses de MenC-conjugué à des enfants d'âge préscolaire, à 2 mois d'intervalle, a entraîné l'apparition de titres élevés d'anticorps bactéricides qui ont persisté pendant ≥ 12 mois⁽⁹⁹⁾. Dans une étude américaine, le MenC-conjugué a permis d'induire chez de jeunes enfants des titres d'anticorps, mesurés selon le test ELISA et le degré d'activité bactéricide, supérieurs à ceux induits par le vaccin polysaccharidique purifié⁽¹⁰⁴⁾. Au R.-U., on a effectué une étude comparative des trois vaccins MenC-conjugués offerts sur le marché pour déterminer leur immunogénicité chez des enfants de 12 à 18 mois. Avant la vaccination, 94 % des sujets avaient des titres liés à l'activité bactéricide du sérum $< 1:4$. Après une dose unique, 91 % à 100 % des enfants présentaient un titre $\geq 1:8$, et 89 % à 100 % présentaient une augmentation par un facteur ≥ 4 de l'activité bactéricide⁽¹⁰¹⁾. La réponse immunitaire était la même pour les trois vaccins. À la lumière de cette étude, le R.-U. a recommandé l'administration d'une dose unique de vaccin aux enfants de > 1 an⁽¹⁴¹⁾.

Chez les adolescents, une dose de MenC-conjugué permet d'induire des concentrations d'IgG et des titres liés à l'activité bactéricide supérieurs à ceux induits par le MenAC-Ps à 1 et 12 mois, après une dose unique⁽⁹⁶⁾. On a également observé des titres d'anticorps IgG salivaires supérieurs, avec le MenC-conjugué, à ceux induits par le MenAC-Ps, mais les titres d'anticorps IgA induits par les deux vaccins sont semblables⁽¹⁴²⁾.

On n'a pas constaté de phénomène d'hyporéactivité immunologique en ce qui concerne le MenC-conjugué⁽¹³⁵⁾. Chez les sujets présentant une hyporéactivité due à l'administration d'un vaccin polysaccharidique purifié (MenC-Ps), ce phénomène peut être renversé par la revaccination au moyen du MenC-conjugué^(103,136).

Des titres protecteurs apparaissent chez les adultes dans les 10 jours suivant l'administration du MenC-conjugué, qu'ils aient ou non reçu auparavant le MenAC-Ps⁽¹⁴³⁾.

Mémoire immunologique

La mémoire immunologique se manifeste par une réponse immunitaire vive après l'administration d'une dose de rappel de vaccin polysaccharidique purifié contre le méningocoque qui fait suite à la série primaire de vaccination, et également par la présence d'anticorps très avides.

Des études menées sur des nourrissons et de jeunes enfants en Gambie et visant à comparer le MenAC-conjugué et le MenAC-Ps ont montré qu'une mémoire immunologique contre le sérotype C peut être induite par le vaccin MenAC-conjugué protéine-polysaccharide, mais non par le vaccin polysaccharidique purifié MenAC-Ps. Des nourrissons ayant reçu une, deux ou trois doses du MenAC-conjugué avant l'âge de 6 mois avaient des titres d'IgG contre le sérotype C et des titres liés à l'activité bactéricide du sérum supérieurs, à l'âge de 18 à 24 mois, à ceux relevés chez les cas témoins qui avaient reçu le MenAC-Ps. À l'inverse, les nourrissons qui avaient reçu une ou deux doses de vaccin polysaccharidique à un très jeune âge affichaient des titres d'anticorps inférieurs à ceux des sujets témoins⁽¹⁰⁷⁾. Dans une autre étude, des enfants qui avaient reçu le MenAC-Ps lorsqu'ils étaient nourrissons et soit le MenAC-conjugué ou le MenAC-Ps à l'âge de 2 ans

saccharide vaccine resulted in SBA titres lower than controls⁽¹⁰³⁾. Prior vaccination with MenAC-conjugate resulted in higher SBA for both A and C demonstrating memory priming⁽¹³⁸⁾. A single dose of MenAC-conjugate vaccine given at 6 months of age was enough to prime for memory at 5 years of age⁽¹³⁸⁾. Also in Gambia, children 1 to 4 years of age given MenAC-Ps had serogroup C antibody levels 6 years later that were the same as pre-vaccination and they were not influenced by a booster at 2 years of age⁽¹²⁴⁾.

Similarly, studies of MenC-conjugate undertaken in U.K., U.S., and Canada have demonstrated induction of immunologic memory in infants and toddlers. When U.K. infants were immunized with MenC-conjugate at 2, 3, or 4 months of age 97% demonstrated immunologic priming in response to a booster at 12 months of age⁽⁹⁸⁾. In studies in which infants were boosted at 14 months of age⁽¹⁴⁴⁾ or at 15 to 20 months of age⁽¹⁴⁵⁾ with MenAC-Ps immunologic memory could be demonstrated. Boosting of another group of infants in the third year of life following the same primary schedule also indicated immunologic priming⁽¹⁰⁸⁾.

In toddlers, 12 to 18 months of age, all three MenC-conjugate vaccines available in the U.K. induced immunological memory based on higher SBA than unvaccinated infants and higher avidity of antibody⁽¹⁰¹⁾. Canadian toddlers who were immunised at 15 to 23 months with two injections, 2 months apart, and then boosted 12 months later with MenACYW-Ps also demonstrated immunologic memory priming⁽⁹⁹⁾.

A study of MenC-conjugate immunization in 28 children with HIV infection (median CD4 count 731) found poor responses to this vaccine in this group with only 39% achieving titres $\geq 1:8$ ⁽¹⁴⁶⁾.

It should be noted that it is not known whether presence of immunologic memory or persistence of high bactericidal antibody (SBA) titres is required for prolonged protection against the disease, although the standard for protection in the past has been persistence of SBA titres. Long term effects on nasopharyngeal carriage of meningococci or induction of herd immunity by MenC-conjugate vaccination have not yet been established.

Efficacy

Purified polysaccharide vaccine

MenAC-Ps and MenACYW-Ps have been widely used to control outbreaks and epidemics of serogroup A and C meningococcal disease. MenAC-Ps vaccine effectiveness at 2 months following immunization in U.S. military recruits was found to be 87% to 88%^(147,148), and 91% at 12 months in Italian military recruits⁽¹⁴⁹⁾. In Spain, 1 year after mass immunization in children 2 to 19 years of age, efficacy against meningococcal disease was 94% for serogroup C⁽⁸⁶⁾. In a U.S. case-control study in children and adults 2 to 29 years of age, efficacy was 85%⁽⁸⁸⁾.

Lower efficacy has generally been observed in young children. After 17 months follow-up, in Brazil, there was no significant efficacy against meningococcal disease in children 6 to 36 months of age, but in a subgroup 24 to 36 months of age efficacy was 67%⁽¹⁵⁰⁾.

ont été revaccinés à 5 ans au moyen du MenAC-Ps. Avant la revaccination, ceux qui avaient reçu le vaccin polysaccharidique avaient des titres liés à l'activité bactéricide du sérum inférieurs à ceux des témoins⁽¹⁰³⁾. Par contre, les sujets qui avaient reçu le MenAC-conjugué affichaient des titres liés à l'activité bactéricide du sérum supérieurs aussi bien pour le séro groupe A que pour le séro groupe C, d'où l'on pouvait déduire la présence d'une mémoire immunologique⁽¹³⁸⁾. Une dose unique de MenAC-conjugué administrée à 6 mois suffisait pour déclencher la mémoire à l'âge de 5 ans⁽¹³⁸⁾. Toujours en Gambie, des enfants de 1 à 4 ans à qui l'on avait administré le MenAC-Ps présentaient, 6 ans plus tard, des titres d'anticorps contre le séro groupe C qui étaient les mêmes qu'avant la vaccination, et le rappel à l'âge de 2 ans n'a pas produit de réaction⁽¹²⁴⁾.

De même, dans des études portant sur le MenC-conjugué entreprises au R.-U., aux É.-U. et au Canada, l'induction d'une mémoire immunologique a pu être constatée chez les nourrissons et les jeunes enfants. Chez les nourrissons du R.-U. qui avaient reçu le MenC-conjugué à 2, 3 ou 4 mois, on constatait, dans une proportion de 97 %, une stimulation de la mémoire immunologique en réaction à une dose de rappel à 12 mois⁽⁹⁸⁾. Les études dans lesquelles les nourrissons ont reçu un rappel à 14 mois⁽¹⁴⁴⁾ ou entre 15 et 20 mois⁽¹⁴⁵⁾ avec le MenAC-Ps ont également révélé la présence d'une mémoire immunologique. L'administration d'un rappel, dans la troisième année de vie, à un groupe d'enfants qui avaient reçu la même série primaire a aussi réussi à déclencher une réponse secondaire⁽¹⁰⁸⁾.

Chez des enfants de 12 à 18 mois, les trois vaccins MenC-conjugés disponibles au R.-U. induisaient une mémoire immunologique, comme en témoignaient les titres liés à l'activité bactéricide du sérum, qui étaient supérieurs à ceux des nourrissons non vaccinés, et une plus grande avidité des anticorps⁽¹⁰¹⁾. Des études sur de jeunes enfants canadiens ayant reçu, entre 15 et 23 mois, deux injections à 2 mois d'intervalles puis un rappel 12 mois plus tard du MenACYW-Ps révélaient également la présence d'une mémoire immunologique⁽⁹⁹⁾.

Une étude portant sur l'administration du MenC-conjugué à 28 enfants infectés par le VIH (nombre médian de CD4 : 731) a révélé une faible réaction à ce vaccin dans ce groupe; en effet, seulement 39 % des sujets ont développé des titres $\geq 1:8$ ⁽¹⁴⁶⁾.

Il est à noter cependant que l'on ne sait pas encore si la présence d'une mémoire immunologique ou la persistance de titres élevés liés à l'activité bactéricide du sérum est nécessaire pour conférer une protection prolongée contre la maladie, bien que la norme utilisée dans le passé pour établir la protection était la persistance de titres indiquant une activité bactéricide du sérum. On n'a pas encore pu établir les effets à long terme du vaccin MenC-conjugué sur le portage nasopharyngé du méningocoque ni sur l'induction d'une immunité communautaire.

Efficacité potentielle

Vaccins polysaccharidiques purifiés

Les vaccins MenAC-Ps et MenACYW-Ps ont beaucoup été utilisés pour lutter contre des éclosons et des épidémies d'infection à méningocoque des sérogroupes A et C. Chez des recrues de l'armée américaine, l'efficacité 2 mois après la vaccination était de 87 % à 88 %^(147,148); elle était de 91 % après 12 mois chez des recrues militaires en Italie⁽¹⁴⁹⁾. En Espagne, 1 an après une campagne de vaccination massive des enfants de 2 à 19 ans, l'efficacité potentielle contre l'infection au méningocoque était de 94 % à l'égard du séro groupe C⁽⁸⁶⁾. Dans une étude cas-témoins américaine portant sur des sujets de 2 à 29 ans, l'efficacité potentielle a été établie à 85 %⁽⁸⁸⁾.

De façon générale, on a observé une efficacité potentielle moindre chez les jeunes enfants. Au Brésil, après 17 mois de suivi, on n'a pas pu démontrer d'efficacité potentielle notable contre l'infection à méningocoque chez des enfants de 6 à 36 mois, mais dans un sous-groupe d'enfants de 24 à 36

C-polysaccharide vaccine was found to be non-protective in children < 2 years of age in another study⁽¹⁵⁰⁾ and only 52% effective in children 2 to 3 years of age after 17 months of follow-up⁽¹⁵¹⁾. In Quebec, where 1.7 million doses of polysaccharide vaccine were given during an outbreak in the early 1990's, efficacy was estimated at 79% in children and young adults after 5 years⁽²⁴⁾. After a 5 year follow-up, in Quebec, protection from serogroup C meningococcal disease was observed in the first 2 years after vaccine administration (vaccine effectiveness, 65%; 95% confidence interval [CI], 20% to 84%), but not in the next 3 years (vaccine effectiveness, 0%; 95% CI, -5% to 65%). Vaccine effectiveness was strongly related to age at vaccination: 83% (95% CI, 39% to 96%) for those 15 to 20 years of age, 75% (95% CI, -17% to 93%) for those 10 to 14 years of age, and 41% (95% CI, -106% to 79%) for those 2 to 9 years of age. There was no evidence of protection in children < 2 years of age; all eight meningococcal disease cases in this age group occurred in vaccinees⁽⁸⁵⁾.

These data demonstrate lack of efficacy < 2 years, poor efficacy in children 2 to 3 years of age and short duration of effectiveness of the serogroup C component of MenAC-*Ps* and MenACYW-*Ps*, particularly in children < 10 years of age.

During a serogroup A epidemic in Africa, efficacy of polysaccharide vaccines against serogroup A was estimated as 87%⁽¹⁵²⁾. Although, MenAC-*Ps* or MenACYW-*Ps* vaccine-induced protection against serogroup A may persist in school-aged children and adults for at least 3 years, the efficacy of the group A vaccine in children < 5 years of age may decrease markedly within this period. In one study, efficacy declined from > 90% to < 10% by 3 years after vaccination among children who were < 4 years of age when vaccinated. Efficacy was 67% at 1 year post-vaccination among children who were ≥ 4 years of age⁽¹⁵³⁾.

Vaccines containing serogroups Y and W-135 polysaccharides are safe and immunogenic in adults and in children > 2 years of age^(78,132,133), but clinical protection has not been studied following vaccination with polysaccharides of these serogroups.

Protein-polysaccharide conjugate vaccines

A high level of protection produced by vaccination with MenC-conjugate has been predicted from immunogenicity data described above, even in infants as young as 2 months of age. There is no efficacy data available for MenC-conjugate. Preliminary data from U.K. surveillance following introduction of vaccine throughout childhood has estimated short-term (follow-up was approximately 9 months) effectiveness of MenC-conjugate at 97% in adolescents and 92% in toddlers⁽¹¹⁰⁾.

Administration with other vaccines

Administration of MenC-conjugate at the same time as (but as a separate injection from) inactivated polio (IPV), diphtheria (DTP), *Haemophilus influenzae* type b (Hib), diphtheria and tetanus toxoid (DTaP), diphtheria tetanus toxoid (DT), tetanus toxoid Td and measles, mumps and rubella (MMR) vaccines or with live oral polio (OPV) does not reduce immunologic responses to any of these other antigens^(98,145). In a Canadian study, there was no interference noted with PENTACEL™ antigens (Dr. S. Halperin et al., Dalhousie University, Halifax: personal communication,

mois, l'efficacité potentielle était de 67 %⁽¹⁵⁰⁾. Dans une autre étude⁽¹⁵⁰⁾, le vaccin polysaccharidique contre le sérotype C ne fournissait aucune protection chez les enfants de < 2 ans, et il n'était efficace qu'à 52 % chez les enfants de 2 à 3 ans après 17 mois de suivi⁽¹⁵¹⁾. Au Québec, où 1,7 million de doses de vaccins polysaccharidiques ont été administrées pendant une épidémie au début des années 90, l'efficacité potentielle était estimée à 79 % chez les enfants et les jeunes adultes après 5 ans⁽²⁴⁾. Lors d'un suivi de 5 ans, au Québec, on a constaté une protection contre le méningocoque du sérotype C dans les 2 premières années suivant la vaccination (efficacité du vaccin : 65 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 20 % à 84 %), mais non dans les 3 années suivantes (efficacité du vaccin : 0 %; IC à 95 % : -5 % à 65 %). L'efficacité du vaccin était fortement liée à l'âge du sujet au moment de la vaccination : elle était de 83 % (IC à 95 % : 39 % à 96 %) pour les sujets de 15 à 20 ans, de 75 % (IC à 95 % : -17 % à 93 %) pour les sujets de 10 à 14 ans et de 41 % (IC à 95 % : -106 % à 79 %) pour les sujets de 2 à 9 ans. Une protection n'a pu être démontrée chez les enfants de < 2 ans; les huit cas d'infection à méningocoque dans ce groupe d'âge se sont produits chez des sujets vaccinés⁽⁸⁵⁾.

Ces données font ressortir l'absence d'efficacité potentielle chez les < 2 ans, une faible efficacité potentielle chez les enfants de 2 à 3 ans et une efficacité de courte durée de la composante du sérotype C contenue dans le MenAC-*Ps* et le MenACYW-*Ps*, en particulier chez les enfants de < 10 ans.

Lors d'une épidémie de méningococcie du sérotype A en Afrique, l'efficacité potentielle des vaccins polysaccharidiques contre le sérotype A était estimée à 87 %⁽¹⁵²⁾. Même si la protection induite par les vaccins MenAC-*Ps* ou MenACYW-*Ps* contre le sérotype A peut persister pendant au moins 3 ans chez les enfants d'âge scolaire et les adultes, l'efficacité potentielle du vaccin contre le sérotype A chez les enfants de < 5 ans peut diminuer notablement pendant cette période. Dans une étude, l'efficacité potentielle est passée de > 90 % à < 10 % dans les 3 années suivant la vaccination chez des enfants qui avaient < 4 ans au moment de la vaccination. L'efficacité potentielle était de 67 % 1 an après la vaccination chez des enfants qui avaient ≥ 4 ans au moment de la vaccination⁽¹⁵³⁾.

Les vaccins contenant des polysaccharides des sérotypes Y et W-135 sont sûrs et immunogènes chez les adultes et les enfants de > 2 ans^(78,132,133), mais la protection clinique conférée par les polysaccharides de ces sérotypes n'a pas été étudiée à la suite de la vaccination.

Vaccins conjugués (protéine-polysaccharide)

À la lumière des données sur l'immunogénicité exposées plus haut, on peut prévoir un haut degré de protection par le vaccin MenC-conjugué, même chez des nourrissons n'ayant que 2 mois. On ne détenait aucune donnée sur l'efficacité potentielle du MenC-conjugué. Des données préliminaires d'un projet de surveillance entrepris au R.-U. à la suite de l'introduction du vaccin, pendant toute l'enfance, a permis d'estimer l'efficacité à court terme (suivi d'environ 9 mois) du MenC-conjugué à 97 % chez les adolescents et à 92 % chez les jeunes enfants⁽¹¹⁰⁾.

Association avec d'autres vaccins

L'administration du MenC-conjugué simultanément (mais dans une injection distincte) à d'autres vaccins (vaccin antipoliomyélique inactivé [VPTI], vaccin antidiphthérique [DCT], vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), anatoxines diphthérique et tétanique combinées au vaccin antioquelucheux [DTCoq], anatoxines diphthérique et tétanique [dT], anatoxine tétanique et vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons [RRO], ou vaccin antipoliomyélique vivant oral [VPTO]) ne réduit pas la réponse immunitaire à l'un ou l'autre de ces antigènes^(98,145). Lors d'une étude menée au Canada, on n'a constaté aucune influence de ce vaccin sur

2001). There is no information on co-administration of MenC-conjugate with hepatitis B vaccines.

Potential impact of routine vaccination with MenC-conjugate

The potential impact of routine infant immunization with MenC-conjugate is difficult to forecast because of uncertainty over the long-term protection conferred by the conjugate vaccine, and the unpredictable nature of the epidemiology of meningococcal disease. An increase or decrease in endemic disease rates or outbreaks could occur as has been seen in Canada and elsewhere. In the absence of routine molecular diagnosis, surveillance may underestimate the rate of disease by as much as 30% to 40%. The cost-effectiveness of a routine immunization strategy in Canada has not been studied. In addition, decisions to implement routine immunization must be weighed against other health priorities. Parental views on routine meningococcal vaccination in Canada have not been assessed. However, market research undertaken in the U.K., with higher rates of disease than in Canada, showed that meningococcal disease was the most feared disease by parents of young children⁽¹⁵⁴⁾ and a 'willingness-to-pay' study conducted by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the U.S. found that parents were prepared to pay for meningococcal vaccine to prevent disease in their children (Dr. N. Rosenstein, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta: personal communication, 2001). It is likely that implementation of immunization with MenC-conjugate will have greater impact in some regions than others because of differences in epidemiology.

The introduction of infant immunization with MenC-conjugate and a catch-up campaign to 19 years of age throughout Canada, has the potential to prevent 59 cases and 8 deaths in the first year after introduction if the following assumptions are made: incidence of serogroup C meningococcal disease in persons \leq 19 years of age is 2.4/100,000; the age-specific CFR for serogroup C is 14% (incidence and CFR over the period 1985-2000); the estimated population of this age group in 2001 is 7,902,011⁽¹⁵⁵⁾; MenC-conjugate has 90% vaccine effectiveness; and, vaccine uptake is 80%. If only children $<$ 5 years of age were included in the campaign only 22 cases and two deaths would be prevented in the first year, assuming that: the age-specific incidence of serogroup C meningococcal disease for those $<$ 5 year of age is 1.7/100,000, the age-specific CFR for serogroup C meningococcal disease is 10% (incidence and CFR over the period 1985-2000); and the population for this age group in 2001 is 1,727,099⁽¹⁵⁵⁾.

Because most outbreak-associated cases and the highest case-fatality rate of serogroup C meningococcal disease in Canada over the past decade has occurred in persons 15 to 19 years of age, maximum cost-effectiveness and most rapid "pay-back" from a catch-up program may be achieved by immunizing this age group. An estimated 18 cases and 4 deaths among persons 15 to 19 year of age would be prevented in the first year following a catch-up campaign undertaken across Canada in this age group if the following assumptions are made: in 2001, the estimated Canadian population of those 15 to 19 year of age is 2,077,201⁽¹⁵⁵⁾, the age-

les antigènes du PENTACEL^{MC} (D' S. Halperin et coll., Dalhousie University [Halifax] : communication personnelle, 2001). On ne détient aucune donnée sur l'administration simultanée du MenC-conjugué et des vaccins contre l'hépatite B.

Impact potentiel de la vaccination systématique au moyen du MenC-conjugué

Il est difficile de prévoir l'effet que pourrait avoir l'administration systématique chez les nourrissons du MenC-conjugué, car on ne connaît pas encore très bien la protection à long terme conférée par le vaccin conjugué et parce que l'épidémiologie de l'infection à méningocoque est imprévisible. On pourrait assister aussi bien à une augmentation qu'à une diminution des taux de maladie endémique ou des éclosions, comme on l'a constaté au Canada et ailleurs. En l'absence d'un diagnostic moléculaire d'application courante, il se pourrait que les taux d'infection, tels qu'établis par les activités de surveillance, soient sous-estimés dans une proportion allant de 30 % à 40 %. Le rapport coût-efficacité d'une stratégie d'immunisation systématique au Canada n'a pas fait l'objet d'études. En outre, au moment de décider si l'on doit introduire l'immunisation systématique, il faut mettre également en balance les autres priorités sanitaires. On n'a pas procédé à une évaluation auprès des parents canadiens pour savoir ce qu'ils pensent de la vaccination systématique contre le méningocoque. Cependant, des sondages effectués au R.-U., pays qui affiche des taux d'infection à méningocoque supérieurs à ceux du Canada, ont révélé que cette infection est la maladie qui suscite le plus de craintes chez les parents de jeunes enfants⁽¹⁵⁴⁾. Par ailleurs, une étude sur la «volonté de payer» menée par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des É.-U. a permis de constater que les parents étaient disposés à payer les coûts afférents à un vaccin anti-méningococcique pour prévenir l'apparition de cette maladie chez leurs enfants (D' N. Rosenstein, Centers for Disease Control and Prevention [Atlanta] : communication personnelle, 2001). On peut supposer que la mise en œuvre de l'immunisation systématique par le MenC-conjugué aura un impact plus grand dans certaines régions que dans d'autres à cause des différences épidémiologiques.

L'introduction d'un programme d'immunisation des nourrissons par le MenC-conjugué et d'une campagne de rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans, partout au Canada, pourrait prévenir 59 cas et 8 décès au cours de la première année, si l'on se fonde sur les hypothèses suivantes : l'incidence de l'infection à méningocoque du sérotype C chez les sujets de \leq 19 ans est de 2,4/100 000; le taux de létalité selon l'âge pour le sérotype C est de 14 % (taux d'incidence et de létalité pour la période allant de 1985 à 2000); la population estimée de ce groupe d'âge en 2001 est de 7 902 011⁽¹⁵⁵⁾; l'efficacité du vaccin MenC-conjugué est de 90 %; et la couverture vaccinale est de 80 %. Si seuls les enfants de $<$ 5 ans étaient inclus dans la campagne, on ne préviendrait que 22 cas et 2 décès dans la première année, si l'on se fonde sur les hypothèses suivantes : l'incidence selon l'âge pour l'infection à méningocoque du sérotype C pour les sujets de $<$ 5 ans est de 1,7/100 000; le taux de létalité selon l'âge pour l'infection à méningocoque du sérotype C est de 10 % (taux d'incidence et de létalité pour la période allant de 1985 à 2000); et la population de ce groupe d'âge en 2001 est de 1 727 099⁽¹⁵⁵⁾.

Étant donné qu'au cours des 10 dernières années, le plus grand nombre de cas associés aux éclosions et les taux de létalité les plus élevés d'infection à méningocoque du sérotype C au Canada ont été observés chez les personnes de 15 à 19 ans, c'est en immunisant les sujets de ce groupe d'âge qu'on peut obtenir le meilleur rapport coût-efficacité et les retombées les plus rapides d'un programme de rattrapage. On estime que 18 cas et 4 décès chez les personnes de 15 à 19 ans pourraient être prévenus au cours de la première année d'une campagne de rattrapage menée à l'échelle du Canada auprès de ce groupe d'âge, si l'on se fonde sur les hypothèses suivantes : en 2001, le nombre estimé de Canadiens et Canadiennes de 15 à 19 ans est de

specific incidence of serogroup C meningococcal disease for those 15 to 19 year of age is 1.2/100,000; the age-specific CFR for serogroup C is 20% (incidence and CFR over the period 1985-2000); MenC-conjugate has 90% vaccine effectiveness; and vaccine uptake is 80%.

Immunization with MenC-conjugate for persons 15 to 19 years of age throughout Canada has the potential to prevent 40 cases and 8 deaths in the first year if the following assumptions are made: for 1992 (year of peak incidence between 1985-2000), age-specific incidence persons 15 to 19 year of age was 2.7/100,000, the estimated population in this age group is 2,077,201 for 2001⁽¹⁵⁵⁾, MenC-conjugate has 90% vaccine effectiveness, serogroup C has a 20% mortality rate, and vaccine uptake is 80%.

Recommended usage

The MenC-conjugate vaccine has been licensed for use in infants, children, adolescents and adults and NACI recommends that it be used as follows:

Infants

The new vaccine, MenC-conjugate, is recommended for routine immunization of infants at 2, 4 and 6 months of age (three doses after at least a 4-week interval between doses), at the same visit as primary immunization for DTaP, IPV and Hib, to prevent serogroup C meningococcal disease. Infants 4 to 11 months of age who have not previously received the vaccine should be immunized with two doses given at least 4 weeks apart.

Infants born prematurely should receive the vaccine at the same chronological age as term-born infants⁽¹⁵⁶⁾.

Purified polysaccharide vaccine (MenACYW-Ps or MenAC-Ps) is not recommended for routine infant immunization.

Persons ≥ 1 year of age

A single dose of MenC-conjugate is recommended for immunization of children 1 to 4 years of age and for adolescents and young adults, to prevent the increased risk of serogroup C meningococcal disease in these age groups. For children ≥ 5 years of age, who have not reached adolescence, immunization with a single dose of MenC-conjugate may also be considered.

Purified polysaccharide vaccine (MenACYW-Ps or MenAC-Ps) is not recommended for routine childhood immunization.

Contacts of cases

Household and intimate social contacts (e.g., kissing, sharing toothbrush) of sporadic cases of meningococcal disease have a considerably elevated risk of meningococcal disease⁽¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾. Chemoprophylaxis should be administered to household and intimate social contacts of cases: rifampin 600 mg every 12 hours for 2 days for adults (10 mg/kg per dose in children ≥ 1 month of age [maximum = 600 mg every 12 hours]; 5 mg/kg < 1 month of age)⁽⁷⁶⁾; or ciprofloxacin as a single 500 mg oral dose for adults⁽¹⁶⁰⁻¹⁶³⁾, or ceftriaxone 250 mg intramuscularly for adults (50 mg/kg in children)⁽¹⁶⁵⁻¹⁶⁷⁾. Ceftriaxone is recommended in pregnancy and where oral antibiotic compliance is unlikely. The index case should also receive antibiotics that clear nasal carriage before discharge from hospital, when antibiotics that do not reliably eliminate nasopharyngeal carriage, such as penicillin, have been used for treatment^(76,168).

2 077 201⁽¹⁵⁵⁾; l'incidence selon l'âge de l'infection à méningocoque du sérotype C pour les 15 à 19 ans est de 1,2/100 000; le taux de létalité selon l'âge pour le sérotype C est de 20 % (taux d'incidence et de létalité pour la période allant de 1985 à 2000); l'efficacité du vaccin MenC-conjugué est de 90 %; et la couverture vaccinale est de 80 %.

Finalement, une campagne de vaccination des personnes de 15 à 19 ans, partout au Canada, au moyen du MenC-conjugué pourrait prévenir 40 cas et 8 décès au cours de la première année, si l'on se fonde sur les hypothèses suivantes : en 1992 (année où l'incidence a atteint un sommet entre 1985 et 2000), l'incidence selon l'âge pour les sujets de 15 à 19 ans était de 2,7/100 000; la population estimée de ce groupe d'âge était de 2 077 201 en 2001⁽¹⁵⁵⁾; l'efficacité du vaccin MenC-conjugué est de 90 %; le taux de mortalité due au sérotype C est de 20 %; et la couverture vaccinale est de 80 %.

Utilisation recommandée

Le vaccin MenC-conjugué a été homologué pour administration aux nourrissons, aux enfants, aux adolescents et aux adultes. Voici les recommandations du CCNI concernant son utilisation :

Nourrissons

L'immunisation systématique des nourrissons par le nouveau vaccin MenC-conjugué est recommandée pour prévenir l'infection à méningocoque du sérotype C. Ce vaccin doit être administré à 2, 4 et 6 mois (trois doses à au moins 4 semaines d'intervalle entre chacune), lors de l'administration de la série primaire du DTCoq, du VPTI et du Hib. Les nourrissons de 4 à 11 mois qui n'ont pas déjà reçu le vaccin doivent être immunisés au moyen de deux doses administrées à un intervalle d'au moins 4 semaines.

Les nourrissons nés prématurément doivent recevoir le vaccin au même âge chronologique que les bébés nés à terme⁽¹⁵⁶⁾.

Les vaccins polysaccharidiques purifiés (MenACYW-Ps ou MenAC-Ps) ne sont pas recommandés pour l'immunisation systématique des nourrissons.

Sujets de ≥ 1 an

On recommande une dose unique de MenC-conjugué pour les enfants de 1 à 4 ans ainsi que pour les adolescents et les jeunes adultes, pour prévenir le risque accru d'infection à méningocoque du sérotype C auquel sont exposés ces groupes d'âge. Pour les enfants de ≥ 5 ans qui n'ont pas encore atteint l'adolescence, l'administration d'une dose unique de MenC-conjugué peut également être indiquée.

Les vaccins polysaccharidiques purifiés (MenACYW-Ps ou MenAC-Ps) ne sont pas recommandés pour l'immunisation systématique des enfants.

Contacts des cas

Les contacts familiaux et sociaux intimes (p. ex., baisers, partage de brosse à dents) des cas sporadiques d'infection à méningocoque sont exposés à un risque nettement plus élevé d'infection à méningocoque⁽¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾. Il faut administrer une chimioprophylaxie aux contacts familiaux et sociaux intimes des cas : rifampine 600 mg toutes les 12 heures pendant 2 jours pour les adultes (10 mg/kg par dose pour les enfants de ≥ 1 mois [maximum = 600 mg toutes les 12 heures]; 5 mg/kg pour les enfants de < 1 mois)⁽⁷⁶⁾; ou ciprofloxacin en dose orale unique de 500 mg pour les adultes⁽¹⁶⁰⁻¹⁶⁵⁾; ou ceftriaxone 250 mg par voie intramusculaire pour les adultes (50 mg/kg pour les enfants)⁽¹⁶⁵⁻¹⁶⁷⁾. La ceftriaxone est recommandée pour les femmes enceintes et lorsque l'antibiothérapie orale risque de ne pas être observée. Le cas index doit également recevoir des antibiotiques qui éliminent le portage nasal avant son congé de l'hôpital, lorsqu'il a été traité par des antibiotiques qui n'éliminent pas de façon certaine le portage nasopharyngé, par exemple la pénicilline^(76,168).

In certain countries where chemoprophylaxis of contacts is routinely administered for sporadic cases, as it is in Canada, 0.3% to 3% of cases of meningococcal disease occur in contacts of the index case^(159,169-172), with a median interval between the index and secondary case in one study of 7 weeks⁽¹⁶⁹⁾. Some of these secondary cases can be attributed to failure of chemoprophylaxis (e.g., failure of administration, poor compliance, presence of antibiotic resistance)^(170,173-175). The situation in Canada is unknown.

Vaccination of unimmunized household and intimate social contacts (e.g., kissing, sharing toothbrush) may further reduce the risk of secondary cases beyond the benefit of chemoprophylaxis^(169,176,177) and is recommended. MenACYW-Ps or MenAC-Ps should be used for contacts of cases with disease known to be caused by serogroup A meningococci; MenACYW-Ps should be used for contacts of cases of serogroup Y or W-135 disease. For contacts of known serogroup C disease, MenC-conjugate is preferred when available because of longer duration of protection and induction of immunologic memory, but MenACYW-Ps or MenAC-Ps will also provide useful protection in older children and adults for the 1 year period of increased risk. These polysaccharide vaccines are ineffective against serogroup C disease < 2 years of age and MenC-conjugate should be used in this situation where possible. No vaccine is currently recommended for contacts of individuals with serogroup B disease or contacts of cases of disease in which the serogroup has not been determined.

High-risk groups

Routine vaccination with quadrivalent MenACYW-Ps, is recommended for certain groups with increased risk of meningococcal disease. Such individuals include: those with functional or anatomic asplenia (vaccines should be given at least 10 to 14 days before splenectomy)⁽⁶⁵⁾, persons with complement, properdin or factor D deficiency^(61,178-181). More durable protection against serogroup C meningococcal disease may be achieved by giving MenC-conjugate to these individuals in addition to MenACYW-Ps. If the MenC-conjugate is given first, a period of ≥ 2 weeks before vaccination with MenACYW-Ps is recommended to allow time for generation of an antibody response⁽¹⁴³⁾. It is possible that the polysaccharide vaccine might cause interference with this response if it is administered within 2 weeks of the MenC-conjugate vaccine. If the MenACYW-Ps vaccine is given first an adequate response to MenC-conjugate has been observed after a delay of 6 months in adults⁽¹³⁶⁾ and this remains the recommended interval until further data are available. Children < 2 years of age with any of these immunodeficiencies should receive vaccination with MenC-conjugate as described in the routine infant schedule above, and then receive quadrivalent MenACYW-Ps at 2 years of age.

Institutions

Routine immunization with the quadrivalent polysaccharide vaccine, MenACYW-Ps, is recommended for military recruits and may be considered for other groups or institutions where there is an increased risk of disease. New guidance on management of outbreaks in institutions is in preparation.

Although there are no data to suggest an increased risk of meningococcal disease among students in Canada living in

Dans certains pays où une chimioprophylaxie est administrée de façon systématique aux contacts de cas sporadiques, comme c'est le cas au Canada, 0,3 % à 3 % des cas d'infection à méningocoque se produisent chez des contacts du cas index^(159,169-172), selon une étude, l'intervalle médian entre le cas index et le cas secondaire est de 7 semaines⁽¹⁶⁹⁾. Certains des cas secondaires peuvent être attribués à un échec de la chimioprophylaxie (p. ex., non-administration, mauvaise observance du traitement, présence d'une antibiorésistance)^(170,173-175). On ne sait pas quelle est la situation au Canada à cet égard.

La vaccination des contacts familiaux et sociaux intimes (p. ex., baisers, partage de brosse à dents) peut réduire le risque d'apparition de cas secondaires dans une plus grande mesure que ne le fait la chimioprophylaxie^(169,176,177) et est donc recommandée. Les vaccins MenACYW-Ps ou MenAC-Ps devraient être utilisés pour les contacts des cas dont on sait qu'ils ont été infectés par le méningocoque du sérotype A; le MenACYW-Ps devrait être utilisé pour les contacts des cas infectés par les sérotypes Y ou W-135. En ce qui concerne les contacts des cas dont on sait qu'ils ont été infectés par le méningocoque du sérotype C, il est préférable d'utiliser, lorsqu'il est disponible, le MenC-conjugué à cause de la protection plus longue qu'il offre et parce qu'il induit une mémoire immunologique, mais les vaccins MenACYW-Ps ou MenAC-Ps fournissent également une protection utile chez les enfants et les adultes pendant la période de 1 an où ils sont exposés à un risque accru. Ces vaccins polysaccharidiques ne sont pas efficaces contre l'infection à méningocoque du sérotype C chez les < 2 ans; le MenC-conjugué doit donc être utilisé dans cette situation, chaque fois que possible. Aucun vaccin n'est actuellement recommandé pour les contacts des sujets infectés par le méningocoque du sérotype B ou les contacts des cas pour lesquels le sérotype n'a pas été déterminé.

Groupes à risque élevé

La vaccination systématique par le vaccin quadrivalent MenACYW-Ps est recommandée pour certains groupes à risque accru d'infection à méningocoque. Ces groupes comprennent les personnes souffrant d'asplénie fonctionnelle ou anatomique (le vaccin doit être administré au moins 10 à 14 jours avant une splénectomie)⁽⁶⁵⁾ et les personnes souffrant d'un déficit en complément, en properdine ou en facteur D^(61,178-181). On peut obtenir une protection plus durable contre l'infection à méningocoque du sérotype C en administrant le MenC-conjugué à ces personnes en plus du MenACYW-Ps. Si l'on commence par le MenC-conjugué, l'on recommande d'attendre ≥ 2 semaines avant d'administrer le MenACYW-Ps pour laisser le temps aux anticorps de se former⁽¹⁴³⁾. Il peut arriver que le vaccin polysaccharidique nuise à cette réponse immunitaire s'il est donné dans les 2 semaines suivant l'administration du MenC-conjugué. Dans les cas où c'est le MenACYW-Ps qui a été administré en premier, on a observé une réponse adéquate au MenC-conjugué après une période de 6 mois chez les adultes⁽¹³⁶⁾, et cette période demeure l'intervalle recommandé en attendant que des données supplémentaires soient recueillies. Les enfants de < 2 ans qui présentent l'une ou l'autre de ces immunodéficiences doivent être vaccinés au moyen du MenC-conjugué selon le calendrier d'immunisation systématique des nourrissons décrit plus haut, puis recevoir le vaccin quadrivalent MenACYW-Ps à 2 ans.

Établissements

On recommande l'immunisation systématique des recrues militaires au moyen du vaccin polysaccharidique quadrivalent MenACYW-Ps, et cette recommandation peut être valable pour d'autres groupes ou établissements lorsqu'il existe un risque accru d'infection à méningocoque. On est actuellement à élaborer de nouvelles lignes directrices sur la prise en charge des éclosions dans les établissements.

Bien qu'aucune donnée ne semble indiquer qu'il existe un risque accru d'infection à méningocoque chez les étudiants vivant dans des résidences

residence accommodation, an elevated risk has been observed in the U.S. amongst freshmen living in dormitories⁽⁹⁰⁾ and university students in halls of residence in the U.K.⁽¹⁸²⁾. Clusters of cases of meningococcal disease in students have been reported in a number of countries^(59,157,183-185) and carriage rates increase rapidly amongst freshmen during the first week of the term in the U.K.^(186,187). In this age group in Canada, as in other countries, there is an increase of the rate of meningococcal disease infection⁽¹⁾. Immunization against serogroup C meningococcal infection should be considered for students living in residence or dormitory accommodation. For these students the risk is mainly from serogroup C meningococcal disease and vaccination with a single dose of MenACYW-*Ps*, MenAC-*Ps* or MenC-conjugate is appropriate. MenC-conjugate may be preferred because of the induction of immunologic memory and the enhanced immunogenicity.

Laboratory and healthcare workers

Clinical healthcare workers are only at higher risk of meningococcal disease if exposed to respiratory secretions from individuals suffering from meningococcal infection around the time of admission. Significant exposure has been defined as intensive, unprotected contact (without wearing a mask) with infected patients (e.g., intubating, resuscitating, or closely examining the oropharynx of patients)⁽¹⁸⁸⁾. Twenty-four hours following commencement of antibiotics meningococci are undetectable in respiratory secretions of patients⁽¹⁸⁹⁾, therefore healthcare workers are at negligible risk. In the occasional case of healthcare staff who have direct exposure to respiratory secretions, the relative risk of meningococcal disease is estimated to be 25 times higher than the general population⁽¹⁹⁰⁾. It is recommended that healthcare workers use barrier precautions to avoid direct contact with respiratory secretions of patients with meningococcal disease during the first 24 hours following commencement of antibiotic therapy, and that those with significant exposure receive antibiotic chemoprophylaxis. Routine vaccination of healthcare workers is not currently recommended since the risk period for acquisition ends when contact with an untreated patient terminates, and antibiotic chemoprophylaxis should be sufficient in the high-risk situation described above.

Laboratory-acquired meningococcal infection is believed to be rare⁽¹⁹¹⁾, although the rate of disease in a recent U.S. survey conducted by the CDC, Atlanta, was higher than expected amongst microbiology laboratory workers dealing with *N. meningitidis* cultures in the absence of any breaches in laboratory safety practices (Dr. N. Rosenstein, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta: personal communication, 2001). In light of this, CDC is currently re-evaluating their recommendations for laboratory workers. The risk of meningococcal disease in laboratory workers handling cultures of *N. meningitidis* is also known to be elevated in the U.K. (Dr. J. Stuart, Public Health Laboratory Service, Gloucester, U.K.: personal communication, 2001). For research, industrial and clinical laboratory personnel who are routinely exposed to *N. meningitidis* cultures quadrivalent MenACYW-*Ps* is recommended. MenC-conjugate to provide enhanced protection against serogroup C meningococcal infection (see guidelines under 'Recommendations for revaccination' for advice on administration below) may also be offered. Vaccination should not replace good laboratory safety standards, in particular the use of safety cabinets for handling cultures of meningococci.

au Canada, on a observé un risque accru chez les étudiants de première année hébergés dans des dortoirs américains⁽⁹⁰⁾ et les étudiants universitaires vivant en résidence au R.-U.⁽¹⁸²⁾. Des grappes de cas de méningococcie chez les étudiants ont été signalées dans un certain nombre de pays^(59,157,183-185), et les taux de portage augmentent rapidement chez les étudiants de première année pendant la première semaine du semestre au R.-U.^(186,187). Dans ce groupe d'âge, au Canada comme dans d'autres pays, on constate une augmentation du taux d'infection à méningocoque⁽¹⁾. On devrait envisager l'immunisation contre l'infection à méningocoque du sérotype C des étudiants vivant dans des résidences ou logés dans des dortoirs. Pour ces étudiants, le risque est principalement lié au sérotype C et l'on peut utiliser une dose unique de MenACYW-*Ps*, de MenAC-*Ps* ou de MenC-conjugué. Le MenC-conjugué peut s'avérer un meilleur choix car il induit une mémoire immunologique et présente une meilleure immunogénicité.

Travailleurs de laboratoire et de la santé

Les personnes qui travaillent dans le domaine des soins de santé ne sont à risque accru d'infection à méningocoque que si elles sont exposées à des sécrétions respiratoires provenant de sujets atteints d'une méningococcie au moment de leur admission. Une exposition significative est celle qui provient d'un contact intensif et non protégé (sans masque) avec des patients infectés (p. ex., lors d'une intubation, d'une réanimation ou d'un examen rapproché de l'oropharynx des patients)⁽¹⁸⁸⁾. Vingt-quatre heures après le début de l'antibiothérapie, il est impossible de détecter le méningocoque dans les sécrétions respiratoires des sujets⁽¹⁸⁹⁾, et les travailleurs de la santé sont donc exposés à un risque négligeable à partir de ce moment. Dans les cas plutôt rares où un travailleur de la santé est directement exposé aux sécrétions respiratoires, le risque relatif d'infection à méningocoque est, selon les estimations, 25 fois supérieur à celui auquel est exposé l'ensemble de la population⁽¹⁹⁰⁾. On recommande que les travailleurs de la santé se servent de masques et autres dispositifs de protection pour éviter d'être en contact direct avec les sécrétions respiratoires des patients atteints de méningococcie pendant les 24 heures qui suivent le début de l'antibiothérapie, et que ceux qui ont eu une exposition significative reçoivent des antibiotiques à des fins prophylactiques. La vaccination systématique des travailleurs de la santé n'est pas recommandée à l'heure actuelle étant donné que la période présentant un risque se termine en même temps que prend fin le contact avec un patient non traité; de plus, l'antibioprophylaxie devrait être suffisante dans les situations à risque élevé décrites plus haut.

D'après les données dont on dispose, il est rare qu'une infection à méningocoque soit acquise en laboratoire⁽¹⁹¹⁾; cependant, selon une étude américaine menée récemment par les CDC à Atlanta, le taux de méningococcie était supérieur à ce que l'on avait prévu chez les personnes employées dans des laboratoires de microbiologie qui manipulaient des cultures de *N. meningitidis*, en l'absence de toute dérogation aux bonnes pratiques de laboratoire (Dr. N. Rosenstein, Centers for Disease Control and Prevention [Atlanta] : communication personnelle, 2001). À la lumière de ces résultats, les CDC réévaluent actuellement leurs recommandations à l'intention des travailleurs de laboratoire. Les données indiquent également que le risque d'infection à méningocoque chez les travailleurs de laboratoire manipulant des cultures de *N. meningitidis* est également élevé au R.-U. (Dr. J. Stuart, Public Health Laboratory Service [Gloucester] R.-U. : communication personnelle, 2001). Pour les chercheurs, les employés de différentes industries et les personnes travaillant dans des laboratoires cliniques qui sont régulièrement exposés à des cultures de *N. meningitidis*, quadrivalent MenACYW-*Ps* est recommandé; on devrait également leur offrir le MenC-conjugué pour leur fournir une meilleure protection contre le méningocoque du sérotype C (voir les directives figurant sous la rubrique *Recommandations concernant la revaccination*, ci-dessous). La vaccination ne doit pas remplacer les bonnes pratiques de laboratoire, en particulier l'utilisation d'enceintes de sécurité biologique pour la manipulation des cultures de méningocoque.

Outbreaks of meningococcal disease

Consultation with public health officials and experts in communicable disease is important in relation to assessment and control of meningococcal disease outbreaks in various settings and reference to published guidelines should be undertaken⁽⁷⁶⁾. Most recent outbreaks of meningococcal disease in Canada have involved adolescents and young adults suffering from serogroup C meningococcal disease. Outbreaks of serogroup C meningococcal disease in adolescents, young adults and adults may be controlled by use of MenACYW-Ps or MenAC-Ps or MenC-conjugate. The use of MenC-conjugate may be preferable because of induction of immunologic memory and prolonged duration of protection^(98,99,101,108,138,145,192,193). In those previously immunized with a polysaccharide vaccine, and in whom revaccination is considered, MenC-conjugate is preferred (see 'Revaccination' section below), since further plain polysaccharide immunization may induce immunologic hyporesponsiveness^(99,103,107,126,134-138), though the clinical significance of this phenomenon is unknown. In younger children (< 10 years of age) MenC-conjugate is recommended for control of outbreaks in view of superior immunogenicity and efficacy in this age group.

For the control of outbreaks of serogroup A meningococcal disease, MenACYW-Ps or MenAC-Ps is recommended as a single dose for children and adults \geq 18 months of age. Children 3 to 17 months of age should receive two doses of vaccine given 3 months apart^(76,194-196). For the control of outbreaks associated with serogroup Y or W-135 meningococci one dose of MenACYW-Ps is recommended for persons \geq 2 years of age.

International travel

Current Canadian guidelines (from Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel [CATMAT]) for prevention of meningococcal disease in travellers should be consulted⁽³⁸⁾. In deciding the need for vaccination, particular consideration should be given to the travel destination, the nature and duration of exposure, the age of the traveller and the health of the traveller⁽³⁸⁾. Epidemic alerts are published regularly on the following websites:

- Travel Medicine Program, Centre for Emergency Preparedness and Response, Health Canada
< <http://www.TravelHealth.gc.ca> >.
- Centers for Disease Control and Prevention, U.S.
< <http://www.cdc.gov/travel/diseases/menin.htm> >.
- World Health Organization (WHO)
< http://www.who.int/disease-outbreak-news/disease_indices/men_index.html >.

The general aim of vaccination of travellers to areas known to experience epidemic meningococcal disease is to prevent serogroup A infection. Epidemics of serogroup A meningococcal disease have been documented every 5 to 10 years in the 'meningitis belt' of sub-Saharan Africa for much of the past century^(32,38). A similar epidemic pattern has also been described in Asia^(42-44,46). Despite the frequency of travel to regions experiencing meningococcal epidemics, disease in travellers appears to be very unusual. Where vaccine is indicated a single dose of MenACYW-Ps or MenAC-Ps should be given to infants \geq 3 months of age, children, adolescents and adults to prevent serogroup A meningococcal infection.

Unlike the situation described above where meningococcal disease is very rare among travellers, in 1987 large outbreaks of

Éclosions d'infection à méningocoque

Lorsqu'il s'agit d'évaluer des éclosions d'infection à méningocoque et de déterminer les mesures à prendre selon le contexte, il est important de consulter les responsables de la santé publique ainsi que les experts des maladies transmissibles, et de se reporter aux lignes directrices publiées⁽⁷⁶⁾. Dans la plupart des éclosions de méningococcie survenues récemment au Canada, des adolescents et des jeunes adultes ont été infectés par le méningocoque du séro-groupe C. On peut lutter contre les éclosions associées à ce séro-groupe en utilisant le MenACYW-Ps, le MenAC-Ps ou le MenC-conjugué. Le MenC-conjugué est le meilleur choix parce qu'il induit une mémoire immunologique et confère une protection plus longue^(98,99,101,108,138,145,192,193). Chez les sujets qui ont reçu auparavant un vaccin polysaccharidique et que l'on envisage de revacciner, il est préférable d'utiliser le MenC-conjugué (voir la section *Revaccination* ci-dessous), étant donné qu'un autre vaccin ne contenant que des polysaccharides pourrait induire une hyporéactivité immunologique^(99,103,107,126,134-138); cependant, on ne sait pas encore quelles sont les manifestations cliniques de ce phénomène. Chez les enfants de < 10 ans, on recommande le MenC-conjugué dans le cas d'éclosions étant donné son immunogénicité et son efficacité supérieures auprès de ce groupe d'âge.

Pour la lutte contre les éclosions dues au séro-groupe A, on recommande d'administrer le MenACYW-Ps ou le MenAC-Ps, en dose unique, aux adultes et aux enfants de \geq 18 mois. Les enfants de 3 à 17 mois devraient recevoir deux doses de vaccin à 3 mois d'intervalle^(76,194-196). Pour la lutte contre les éclosions associées aux séro-groupe Y ou W-135, on recommande l'administration d'une dose de MenACYW-Ps aux sujets de \geq 2 ans.

Voyages internationaux

On recommande de consulter les lignes directrices canadiennes (du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages [CCMTMV]) au sujet de la prévention de l'infection à méningocoque chez les voyageurs⁽³⁸⁾. Pour déterminer si un vaccin est nécessaire, il faut tout particulièrement tenir compte de la destination, de la nature et de la durée de l'exposition, de l'âge du voyageur et de son état de santé⁽³⁸⁾. Des avertissements d'épidémie sont publiés régulièrement sur les sites Web suivants :

- Programme de médecine des voyages, Centre de mesures et d'interventions d'urgence, Santé Canada
< <http://www.TravelHealth.gc.ca> >.
- Centers for Disease Control and Prevention, É.-U.
< <http://www.cdc.gov/travel/diseases/menin.htm> >.
- Organisation mondiale de la Santé (OMS)
< http://www.who.int/disease-outbreak-news/disease_indices/men_index.html >.

L'immunisation des voyageurs qui se rendent à des endroits où l'on sait qu'il sévit une épidémie d'infection à méningocoque a généralement pour but de prévenir les infections dues au séro-groupe A. Pendant la majeure partie du siècle dernier^(32,38), des épidémies d'infection à méningocoque du séro-groupe A sont survenues tous les 5 à 10 ans dans la «ceinture de la méningite» en Afrique subsaharienne. Les mêmes tendances ont été décrites pour l'Asie^(42-44,46). Malgré la fréquence des déplacements vers les régions qui connaissent des épidémies de méningococcie, très peu de voyageurs semblent contracter l'infection. Dans les cas où le vaccin est indiqué, on doit administrer une dose unique de MenACYW-Ps ou de MenAC-Ps aux nourrissons de \geq 3 mois, aux enfants, aux adolescents et aux adultes pour prévenir une infection par le méningocoque du séro-groupe A.

Contrairement à la situation décrite ci-dessus, où l'infection à méningocoque est très peu répandue parmi les voyageurs, en 1987, de vastes éclosions

meningococcal disease affected pilgrims travelling to, and returning from, Mecca, Saudi Arabia, involving serogroup A⁽⁴⁶⁾, and in 2000 and 2001 both serogroup A and W-135 were implicated^(49,50). Pilgrims making the annual Hajj pilgrimage to Mecca should receive a single dose of MenACYW-Ps \geq 2 weeks prior to departure. MenC-conjugate alone is not appropriate for protection of travellers since it does not protect against outbreaks of serogroup W-135 or epidemics of serogroup A disease.

Revaccination

The need for, or effectiveness of, revaccination with Men-Ps has not been fully established. Repeated vaccination may induce immunologic hyporesponsiveness to polysaccharide vaccines (MenACYW-Ps and MenAC-Ps), although the clinical significance of this phenomenon is unknown. Revaccination should be considered according to Table 1 for those continuously or repeatedly exposed to serogroup A disease, who have been previously vaccinated with MenACYW-Ps or MenAC-Ps, particularly for children initially immunised when $<$ 5 years of age. Children or adults with immunodeficiencies resulting in increased risk of meningococcal disease caused by serogroup Y or W-135 meningococci may be revaccinated with MenACYW-Ps according to Table 1.

The new MenC-conjugate is believed to induce immunologic memory that can be demonstrated for at least 5 years after primary immunization. Revaccination with MenC-conjugate is not thought to be necessary at present, although there is insufficient data to predict persistence of immunologic memory (and presumed protection) beyond 5 years and this recommendation may be revised in the future. Individuals who have previously received MenACYW-Ps or MenAC-Ps may receive MenC-conjugate for continued protection against serogroup C meningococcal disease after primary vaccination. Since an adequate response to MenC-conjugate has been observed after a delay of 6 months after vaccination with purified polysaccharide vaccine in adults⁽¹³⁶⁾, this remains the recommended interval until further data is available, although shorter intervals are likely to be acceptable. In other circumstances, where MenC-conjugate has already been administered and protection against serogroup A, Y or W-135 meningococci is required, a period of 2 weeks should be allowed to elapse before vaccination with MenACYW-Ps to allow time for generation of an antibody response⁽¹⁴³⁾, and to avoid possible interference by the polysaccharide vaccine with this response. Where both MenC-conjugate and MenACYW-Ps are to be administered, it may be preferable to use MenC-conjugate first, followed by MenACYW-Ps 2 weeks later.

Contraindications

Both purified polysaccharide vaccines and the new protein-polysaccharide conjugate vaccine are contraindicated in persons with a known hypersensitivity to any component of the vaccine and in persons who have shown signs of hypersensitivity after previous administration of the vaccine (see 'Anaphylaxis' chapter in the Canadian Immunization Guide, 5th Edition⁽⁸⁹⁾).

Precautions

The new MenC-conjugate will not protect against meningococcal diseases caused by any of the other types of meningococcal bacteria (A, B, 29-E, H, I, K, L, W-135, X, Y, or Z, including non-typed). Complete protection against meningococcal serogroup C infection cannot be guaranteed. Conjugate vaccines containing CRM₁₉₇ or tetanus toxoid should not be considered as immunizing agents

d'infection à méningocoque ont fait des victimes parmi les pèlerins qui se rendaient à La Mecque, en Arabie Saoudite, ou qui en revenaient; cette année-là, c'est le sérotype A⁽⁴⁶⁾ qui était en cause, tandis qu'en 2000 et 2001, les sérotypes A et W-135 étaient tous deux incriminés^(49,50). Les gens qui font le pèlerinage annuel à La Mecque devraient recevoir une dose unique de MenACYW-Ps \geq 2 semaines avant leur départ. Le MenC-conjugué ne suffit pas à lui seul à protéger les voyageurs étant donné qu'il ne protège pas contre les éclosions dues au sérotype W-135 ni contre les épidémies associées au sérotype A.

Revaccination

On n'a pas établi clairement s'il faut, ou s'il est utile, de procéder à une revaccination au moyen des vaccins polysaccharidiques contre le méningocoque. La vaccination répétée peut entraîner une hyporéactivité aux vaccins polysaccharidiques (MenACYW-Ps et MenAC-Ps), bien que l'on ne connaisse pas l'importance des manifestations cliniques de ce phénomène. Selon le tableau 1, il faut envisager la revaccination des personnes qui sont continuellement ou souvent exposées à l'infection associée au sérotype A même si elles ont déjà reçu le MenACYW-Ps ou le MenAC-Ps, en particulier les enfants qui ont été vaccinés la première fois alors qu'ils avaient $<$ 5 ans. Les enfants ou les adultes qui souffrent d'une immunodéficience entraînant un risque accru d'infection à méningocoque due aux sérotypes Y ou W-35 peuvent être revaccinés par le MenACYW-Ps, selon le tableau 1.

On croit que le nouveau vaccin MenC-conjugué induit une mémoire immunologique qui peut être démontrée pendant au moins 5 ans après l'immunisation primaire. La revaccination au moyen du MenC-conjugué n'est pas jugée nécessaire à l'heure actuelle, quoique l'on ne dispose pas de données suffisantes pour prédire la persistance de la mémoire immunologique (et de la protection présumée) au-delà d'une période de 5 ans; cette recommandation pourrait donc être révisée ultérieurement. Les sujets qui ont déjà reçu le MenACYW-Ps ou le MenAC-Ps peuvent recevoir le MenC-conjugué pour continuer d'être protégés contre le méningocoque du sérotype C après la vaccination primaire. Étant donné que l'on a pu observer une réponse adéquate au MenC-conjugué après une période de 6 mois suivant l'administration d'un vaccin polysaccharidique purifié chez les adultes⁽¹³⁶⁾, cette période demeure l'intervalle recommandé jusqu'à ce que l'on dispose de données supplémentaires, même si des intervalles plus courts sont probablement acceptables. Par ailleurs, lorsque le MenC-conjugué a déjà été administré mais qu'il faut protéger le sujet contre les sérotypes A, Y ou W-135, il faut attendre une période de 2 semaines avant d'administrer le MenACYW-Ps, pour laisser le temps aux anticorps de se former⁽¹⁴³⁾ et pour éviter que le vaccin polysaccharidique ne nuise à la réponse immunitaire. Lorsqu'on doit administrer le MenC-conjugué et le MenACYW-Ps, il est préférable de commencer par le MenC-conjugué, puis d'administrer le MenACYW-Ps 2 semaines plus tard.

Contre-indications

Les vaccins polysaccharidiques purifiés, tout comme le nouveau vaccin conjugué (protéine-polysaccharide), sont contre-indiqués chez les sujets qui ont une hypersensibilité connue à l'une ou l'autre des composantes du vaccin et chez les sujets qui ont présenté des signes d'hypersensibilité à la suite de l'administration du vaccin (voir la section «Anaphylaxie» du Guide canadien d'immunisation, 5^e édition⁽⁸⁹⁾).

Mises en garde

Le nouveau vaccin MenC-conjugué n'offre aucune protection contre les méningocoques causées par l'un ou l'autre des autres types de méningocoques (A, B, 29-E, H, I, K, L, W-135, X, Y ou Z, y compris les bactéries non typées). Par ailleurs, une protection complète contre le méningocoque du sérotype C ne peut pas être garantie. Les vaccins conjugués contenant la protéine CRM₁₉₇ ou des anatoxines tétaniques ne doivent pas être considérés comme

Table 1. Recommended interval between doses for revaccination using Men-Ps in individuals repeatedly or continuously exposed to serogroup A *Neisseria meningitidis*

Tableau 1. Intervalle recommandé entre les doses lorsqu'on procède à une revaccination au moyen du Men-Ps chez les sujets qui sont souvent ou continuellement exposés à *Neisseria meningitidis* du sérotype A

Age when first immunized	Number of primary doses	Interval since last dose as indication for repeat dose
Âge au premier vaccin	Nombre de doses primaires	Intervalle entre la dernière dose et la revaccination
3 to 12 months	two doses administered 2 to 3 months apart	6 to 12 months
3 à 12 mois	deux doses administrées à un intervalle de 2 à 3 mois	6 à 12 mois
13 to 23 months	two doses administered 2 to 3 months apart	1 to 2 years
13 à 23 mois	deux doses administrées à un intervalle de 2 à 3 mois	1 à 2 ans
2 to 5 years	one dose	2 to 3 years
2 à 5 ans	une dose	2 à 3 ans
≥ 6 years	one dose	≥ 5 years
≥ 6 ans	une dose	≥ 5 ans

Evidence-based recommendations for immunization with MenC-conjugate

Recommandations fondées sur des preuves pour l'immunisation au moyen du MenC-conjugué

Recommendation for use of MenC-conjugate	Level of evidence	NACI recommendations
Recommandation pour l'utilisation du MenC-conjugué	Qualité des preuves	Recommandations du CCNI
Immunization of infants, children, adolescents and young adults	I (immunogenicity) II (effectiveness)	NACI recommends immunization of infants, children < 5 years of age, adolescents and young adults. Immunization of children in other age groups may also be considered. Immunization of individuals in high-risk groups (they should also receive MenACYW-Ps), and contacts of cases of meningococcal disease is also recommended
Immunisation des nourrissons, des enfants, des adolescents et des jeunes adultes	I (immunogénicité) II (efficacité)	Le CCNI recommande l'immunisation des nourrissons, des enfants de < 5 ans, des adolescents et des jeunes adultes. L'immunisation des enfants des autres groupes d'âge pourrait également être envisagée. L'immunisation des sujets appartenant à des groupes à risque élevé (ils doivent également recevoir le MenACYW-Ps) et des contacts des cas d'infection à méningocoque est aussi recommandée.
Immunization of adults	II (immunogenicity)	NACI recommends immunization of adults at risk of serogroup C meningococcal disease including high-risk groups, laboratory workers who may be exposed to <i>N. meningitidis</i> (they should also receive MenACYW-Ps) and contacts of cases of meningococcal disease.
Immunisation des adultes	II (immunogénicité)	Le CCNI recommande l'immunisation des adultes exposés à un risque d'infection à méningocoque du sérotype C, notamment ceux qui font partie des groupes à risque élevé, les travailleurs de laboratoire qui pourraient être exposés à <i>N. meningitidis</i> (ils devraient également recevoir le MenACYW-Ps) et les contacts des cas d'infection à méningocoque.
Immunization of immunocompromised individuals	III	NACI recommends immunization of immunocompromised individuals at risk of serogroup C meningococcal disease (they should also receive MenACYW-Ps).
Immunisation des sujets immunodéprimés	III	Le CCNI recommande l'immunisation des sujets immunodéprimés exposés à un risque d'infection à méningocoque du sérotype C (ils devraient également recevoir le MenACYW-Ps).

Level of evidence

I = Evidence from randomized controlled trial
 II = Evidence from other epidemiologic studies
 III = Opinions of authorities

Qualité des preuves

I = Preuves provenant d'essais comparatifs randomisés
 II = Preuves provenant d'autres études épidémiologiques
 III = Opinions d'experts

against diphtheria or tetanus. No changes in the schedule for administering vaccines containing diphtheria or tetanus toxoids are recommended.

MenACYW-Ps and MenAC-Ps does not provide any cross-protection to meningococci not contained in these vaccines and does not provide complete protection against the vaccine serogroups.

MenC-conjugate has not been studied in pregnancy or lactation and the vaccine should not be used unless there are specific circumstances where the benefits outweigh the risks.

Adverse reactions/safety

Purified polysaccharide vaccines

Both MenACYW-Ps and MenAC-Ps have been used extensively in many countries for mass vaccination campaigns and to immunize military recruits, the immunocompromised and travelers. Mild reactions to the vaccines include: pain and redness at the injection site in up to 50% of immunized individuals^(197,198); and, transient fever in 5% of vaccinees, particularly infants^(121,195). Severe reactions to these vaccines are very unusual^(90,121,195,197-202) and include: systemic allergic reactions (urticaria, wheezing, and rash) in $\leq 0.1/100,000$ doses^(90,121,202), anaphylaxis in < 1 per million doses^(90,201) and occasional neurologic reactions^(90,198,201). These vaccines have an established safety record.

No adverse events have been documented during pregnancy or in newborn infants of vaccinated mothers⁽²⁰³⁻²⁰⁵⁾.

Protein-polysaccharide conjugate vaccines

Safety and adverse event data are available from a number of clinical trials of MenC-conjugate and MenAC-conjugate, in addition to accumulated data from spontaneous reporting on 12 million doses distributed in the U.K. in 1999-2000. Mild reactions were reported as follows: local reactions (i.e., redness, tenderness, and swelling at the injection site) in 50% of vaccinees, irritability in 80% of infants, and fever $> 38^\circ\text{C}$ in 9% of individuals when administered with other vaccines^(95-100,102,105-107,145) (Dr. S. Halperin et al., Dalhousie University, Halifax: personal communication, 2001). These mild reactions occurred at a lower rate than that produced by other childhood immunizations or other purified polysaccharide vaccines^(95,96,98-100,102,106,145) (Dr. S. Halperin et al., Dalhousie University, Halifax: personal communication, 2001). Headaches and malaise occurred in 10% of older children and adults^(96,100). There may be some variation in reactogenicity between the three MenC-conjugate vaccines, although one U.K. study found no significant differences in a comparison of the three MenC-conjugate products in toddlers⁽¹⁰¹⁾.

In one Canadian study MenC-conjugate (Menjugate™) was administered with PENTACEL™ (DTaP/Hib/IPV) in a multi-centre, randomized controlled clinical study involving three centres that compared MenC-conjugate with hepatitis B vaccine (HBV) (Dr. S. Halperin et al., Dalhousie University, Halifax: personal communication, 2001). The frequency of local adverse reactions (e.g., tenderness, erythema and induration) in those receiving MenC-conjugate was lower than in those receiving routine infant immunization with PENTACEL™, but higher than in those receiving

des agents d'immunisation contre la diphtérie ou le tétanos. On ne recommande aucun changement dans le calendrier d'administration des vaccins contenant des anatoxines diphtériques ou tétaniques.

Les vaccins MenACYW-Ps et MenAC-Ps n'offrent aucune protection croisée contre les méningocoques non inclus dans ces vaccins et n'offrent pas non plus une protection complète contre les sérogroupes contenus dans ces vaccins.

En ce qui concerne le MenC-conjugué, aucune étude n'a été faite auprès des femmes enceintes ou qui allaitent; le vaccin ne devrait pas leur être administré à moins qu'en raison de circonstances particulières, les avantages ne l'emportent sur les risques.

Effets secondaires/innocuité

Vaccins polysaccharidiques purifiés

Tant le MenACYW-Ps que le MenAC-Ps ont été utilisés à grande échelle dans bon nombre de pays au cours de campagnes de vaccination de masse et pour immuniser les recrues militaires, les sujets immunodéprimés et les voyageurs. Parmi les réactions mineures relevées, mentionnons les suivantes : douleur et rougeur au point d'injection dans une proportion allant jusqu'à 50 % des cas^(198,199) et fièvre passagère chez 5 % des sujets vaccinés, en particulier chez les nourrissons^(121,195). Les réactions graves à ces vaccins sont très rares^(90,121,195,197-202) et peuvent prendre les formes suivantes : réactions allergiques systémiques (urticaire, respiration sifflante et éruptions) dans une proportion $\leq 0,1$ dose pour 100 000 doses^(90,121,202), réactions anaphylactiques dans une proportion < 1 dose pour 1 million de doses^(90,201) et réactions neurologiques occasionnelles^(90,198,201). Le profil de sécurité de ces vaccins est établi.

Aucune réaction indésirable n'a été répertoriée chez les femmes enceintes ou les nourrissons nés de mères vaccinées⁽²⁰³⁻²⁰⁵⁾.

Vaccins conjugués (protéine-polysaccharide)

Des données sur l'innocuité et les effets secondaires des vaccins MenC-conjugués et MenAC-conjugués ont été tirées d'un certain nombre d'essais cliniques, en plus des données provenant des déclarations spontanées suivant les 12 millions de doses distribuées au R.-U. en 1999-2000. On a signalé des réactions mineures telles que les suivantes : réactions localisées (c.-à-d. rougeur, sensibilité et tuméfaction au point d'injection) dans une proportion allant 50 % des sujets vaccinés, irritabilité dans une proportion allant 80 % des nourrissons et fièvre de $> 38^\circ\text{C}$ dans une proportion allant 9 % des sujets lorsque le vaccin est administré simultanément à d'autres vaccins^(95-100,102,105-107,145) (Dr. S. Halperin et coll., Dalhousie University [Halifax] : communication personnelle, 2001). La fréquence de ces réactions mineures est inférieure à celle observée pour d'autres vaccins destinés aux enfants ou d'autres vaccins polysaccharidiques purifiés^(95,96,98-100,102,106,145) (Dr. S. Halperin et coll., Dalhousie University [Halifax] : communication personnelle, 2001). Des céphalées et des malaises ont été signalés chez ≤ 10 % des enfants plus âgés et des adultes^(96,100). Les trois vaccins MenC-conjugués pourraient présenter certaines différences sur le plan de la réactogénicité, bien qu'une étude menée au R.-U. ait conclu qu'il n'y avait aucune différence significative entre les trois vaccins chez les jeunes enfants⁽¹⁰¹⁾.

Au Canada, le MenC-conjugué (Menjugate^{MC}) a été administré simultanément au PENTACEL^{MC} (DTCoq/Hib/VPTI) dans le cadre d'un essai clinique comparatif randomisé mené dans trois centres, qui comparait le MenC-conjugué au vaccin contre l'hépatite B (Dr. S. Halperin et coll., Dalhousie University [Halifax] : communication personnelle, 2001). La fréquence des réactions locales (p. ex., sensibilité, érythème et induration) chez les sujets recevant le MenC-conjugué était inférieure à celle observée chez les nourrissons à qui l'on avait administré du PENTACEL^{MC} dans le cadre d'un programme d'immunisation systématique, mais supérieure à

HBV, a vaccine used in a number of provinces for infant immunization. Systemic reactions were experienced at the same rate in those receiving HBV as those receiving MenC-conjugate.

The frequencies of rare adverse events are based on spontaneous reporting rates from the U.K., and have been calculated using the number of reports received as the numerator and the total number of doses distributed as the denominator. Severe reactions were very uncommon and include: systemic allergic reactions (lymphadenopathy, anaphylaxis, hypersensitivity reactions including bronchospasm, facial edema and angioedema) in < 0.01%; neurological responses (dizziness, convulsions including febrile convulsions, faints, hypesthesia, paresthesia and hypotonia) in < 0.01%; nausea or vomiting in < 0.01%; rash or urticaria or pruritis in 0.01%, and arthralgia in < 0.01%. No deaths have been attributed to this vaccine in the U.K.⁽²⁰⁶⁾.

There are no specific studies in humans of MenC-conjugate during pregnancy or lactation.

Public health issues, limitations of knowledge and areas for future studies

The studies described in this statement have clearly demonstrated that MenC-conjugate can induce immunological memory for at least 5 years following primary immunization⁽⁹⁸⁾. However, more so than the case with Hib vaccine, protection is important beyond early childhood. The need for a booster dose at some point after infancy to provide protection through adolescence and early adulthood is currently unknown⁽²⁰⁷⁾, and requires close monitoring and further investigation. The ability of MenC-conjugate to induce herd immunity is unknown.

Based on bactericidal antibody levels at 1 month post-immunization it is possible that two doses of MenC-conjugate in the first 6 months of life may be sufficient. Further data is required on the duration of protective levels of bactericidal antibody following different immunization regimes before this can be recommended as an alternative to the three-dose schedule for infants.

Although use of MenC-conjugate probably provides superior protection against serogroup C meningococcal disease than does MenC-Ps, there are no data available for its use in immunodeficient subjects.

There are no safety or immunogenicity data available regarding the use of MenC-conjugate in adults > 65 years of age. There are currently no data available regarding the use of MenC-conjugate in outbreak control, although it has been used recently in some Canadian outbreaks. There are no formal studies of use of MenC-conjugate in pregnancy or lactation.

The effect of MenC-conjugate on meningococcal population biology is unknown. It has been suggested that use of a monovalent meningococcal vaccine might induce capsule switching through immunologic pressure such that hypervirulent serogroup C clones adopt a B, Y or W-135 capsule. It may also be the case that use of a monovalent vaccine will have little overall effect on meningococcal disease burden if other meningococci simply replace the niche left by serogroup C meningococci (strain replacement)⁽²⁰⁸⁾. Data from the U.K. suggest that there is no increase in other serogroups

celle des sujets recevant le vaccin contre l'hépatite B, vaccin administré systématiquement aux nourrissons dans un certain nombre de provinces. Des réactions systémiques ont été signalées à une fréquence semblable à celle observée chez les sujets recevant le vaccin contre l'hépatite B ou le MenC-conjugué.

Les taux d'effets indésirables rares sont fondés sur les taux de déclaration spontanées au R.-U.; pour le calcul, le nombre de déclarations reçues était le numérateur et le nombre total de doses distribuées servait de dénominateur. Les réactions graves étaient très rares et comprenaient les suivantes : réactions allergiques systémiques (lymphadénopathie, anaphylaxie, hypersensibilité, notamment bronchospasme, oedème du visage et angio-oedème) dans < 0,01 % des cas; réactions neurologiques (étourdissements, convulsions y compris convulsions fébriles, évanouissements, hypo-esthésie, paresthésie et hypotonie) dans < 0,01 % des cas; nausées ou vomissements dans < 0,01 % des cas; éruptions, urticaire ou prurit dans 0,01 % des cas et arthralgie dans < 0,01 % des cas. Aucun décès n'a été attribué à ce vaccin au R.-U.⁽²⁰⁶⁾.

Le MenC-conjugué n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

Questions de santé publique, limites des connaissances et domaines devant faire l'objet d'études futures

Les études dont il est question dans la présente déclaration ont clairement montré que le MenC-conjugué peut induire une mémoire immunologique pendant une période d'au moins 5 ans suivant l'immunisation primaire⁽⁹⁸⁾. Cependant, comme dans le cas du vaccin anti-Hib mais dans une plus grande mesure encore, il est important d'assurer une protection au-delà de la petite enfance. On ne sait pas encore s'il faudra une dose de rappel à un moment ou l'autre après la petite enfance pour fournir une protection pendant l'adolescence et au début de l'âge adulte⁽²⁰⁷⁾; il faudra étudier cette question de façon plus approfondie. On ne sait pas non plus si le MenC-conjugué peut induire une immunité communautaire.

Si l'on se fonde sur les titres d'anticorps bactéricides présents 1 mois après l'immunisation, il se peut que deux doses du MenC-conjugué administrées dans les 6 premiers mois de la vie soient suffisantes. Il faudra recueillir davantage de données sur la période pendant laquelle les titres d'anticorps bactéricides demeurent suffisants pour assurer une protection suivant différents calendriers d'immunisation, avant que l'on puisse recommander ce calendrier comme solution de rechange aux trois doses prévues pour les nourrissons.

Bien que le MenC-conjugué confère probablement une protection contre le méningocoque du sérogroupe C supérieure à celle fournie par le MenC-Ps, on ne dispose pas, à l'heure actuelle, de données concernant son utilisation chez les sujets immunodéficients.

On ne dispose pas de données sur l'innocuité ni l'immunogénicité du MenC-conjugué chez les adultes de > 65 ans. Il n'existe pas non plus de données portant sur l'utilisation du MenC-conjugué lors d'éclotions, bien qu'on l'ait récemment utilisé lors d'éclotions survenues au Canada. Aucune étude en bonne et due forme n'a été effectuée sur l'utilisation du MenC-conjugué durant la grossesse ou l'allaitement.

L'effet du MenC-conjugué sur la biologie des méningocoques est encore inconnu. On a laissé entendre que l'utilisation du vaccin antiméningococcique monovalent pourrait induire une modification capsulaire à cause de la pression immunologique, c'est-à-dire que des clones hypervirulents du sérogroupe C pourraient remplacer leur capsule par une capsule B, Y ou W-135. Il se pourrait également que le recours à un vaccin monovalent ait peu d'effets, globalement, sur le fardeau de l'infection à méningocoque si d'autres méningocoques ne font que remplir la niche laissée libre par le méningocoque du sérogroupe C (remplacement de souche)⁽²⁰⁸⁾. Cependant,

with the introduction of Men-C conjugate vaccine. Following introduction of widespread meningococcal vaccination close epidemiological and laboratory-based surveillance must be undertaken to monitor changes in meningococcal population biology.

Cost-effectiveness data and information on parental attitudes to vaccination are not currently available but would help guide the use of meningococcal vaccines in routine immunization in Canada. The merits of MenC-conjugate relative to other vaccines (e.g., pneumococcal protein polysaccharide conjugate vaccines, adult pertussis vaccination and varicella vaccination) has not been studied.

New quadrivalent protein-polysaccharide conjugate vaccines (MenACYW-conjugate) are in development and might provide broad protection against the vaccine serogroups following introduction of an infant immunization program, and could presumably replace monovalent MenC-conjugate. None of these vaccines offer protection against serogroup B meningococci, a feature that limits the impact that any meningococcal vaccine can have on the disease burden, especially in children.

Acknowledgements

NACI gratefully acknowledges assistance in the preparation of this statement from: Dr. M. Bigham, British Columbia Centre for Disease Control, Vancouver; Dr. P. De Wals, Université de Sherbrooke, Sherbrooke; Dr. S. Halperin, Dalhousie University, Halifax; Dr. E. Miller, Public Health Laboratory Service, London, U.K.; Dr. N. Rosenstein, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta; Dr. D. Scheifele, University of British Columbia, Vancouver; Dr. J. Stuart, Public Health Laboratory Service, Gloucester, U.K.; Dr. R. Tsang, National Microbiology Laboratory, Winnipeg; S. Wilson, MHS CH&E candidate, University of Toronto, Toronto; H. Ge, MHS CH&E candidate, University of Toronto, Toronto; Dr. L. Danzig, Chiron Corporation, California; Dr. S. Lockhart, Wyeth Lederle Vaccines, Pennsylvania; Dr. P. Fusco, Baxter Health Corporation, Maryland. Dr. Andrew J Pollard is funded by the Pediatric Infectious Disease Society through an unrestricted educational grant provided by Pfizer, Inc.

References

1. Squires SG, Pelletier L, Mungai M et al. *Invasive meningococcal disease in Canada, 1 January 1997 to 31 December 1998*. *CCDR* 2000;26:177-82.
2. LCDC. *Case definitions for diseases under national surveillance*. *CCDR* 2000;26S3:49.
3. Sobanski MA, Barnes RA, Coakley WT. *Detection of meningococcal antigen by latex agglutination*. In: Pollard AJ, Maiden CJ, eds. *Meningococcal disease*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 2001.
4. Ragnathan L, Ramsay M, Borrow R et al. *Clinical features, laboratory findings and management of meningococcal meningitis in England and Wales: report of a 1997 survey*. *Meningococcal meningitis: 1997 survey report*. *J Infect* 2000;40:74-9.
5. Guiver M, Borrow R, Marsh J et al. *Evaluation of the applied biosystems automated taqman polymerase chain reaction system for the detection of meningococcal DNA*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000;28:173-79.

les données venant du R.-U. donnent à penser qu'il n'y a pas eu d'augmentation des autres sérogroupes à la suite de l'introduction du vaccin MenC-conjugué. Après avoir introduit des programmes de vaccination antiméningococcique à grande échelle, il faut mettre en oeuvre des activités de surveillance épidémiologique et en laboratoire pour suivre les modifications de la biologie des méningocoques.

On ne dispose pas, à l'heure actuelle, de données sur le rapport coût-efficacité du vaccin ni sur les attitudes des parents face à la vaccination, mais une telle information pourrait guider l'utilisation des vaccins antiméningococciques dans le cadre de programmes d'immunisation systématique au Canada. Les avantages du MenC-conjugué par rapport à d'autres vaccins (p. ex., vaccins conjugués protéine-polysaccharide antipneumococciques, vaccins anticoquelucheux destinés aux adultes et vaccins contre la varicelle) n'ont pas été étudiés.

On est à mettre au point de nouveaux vaccins conjugués protéine-polysaccharide quadrivalents (MenACYW-conjugués); ceux-ci pourraient fournir une protection plus large contre les sérogroupes contenus dans les vaccins à la suite de l'introduction d'un programme d'immunisation des nourrissons, et ils pourraient remplacer le vaccin monovalent conjugué contre le méningocoque C. Aucun de ces vaccins n'offre une protection contre le méningocoque du séro groupe B, ce qui limite l'effet que peut avoir tout vaccin antiméningococcique sur le fardeau de la maladie, en particulier chez les enfants.

Remerciements

Le CCNI tient à remercier les personnes suivantes pour l'aide qu'elles lui ont fournie dans la préparation de cette déclaration : D' M. Bigham, British Columbia Centre for Disease Control (Vancouver); D' P. De Wals, Université de Sherbrooke (Sherbrooke); D' S. Halperin, Dalhousie University (Halifax); D' E. Miller, Public Health Laboratory Service (Londres) R.-U.; D' N. Rosenstein, Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta); D' D. Scheifele, University of British Columbia (Vancouver); D' J. Stuart, Public Health Laboratory Service (Gloucester) R.-U.; D' R. Tsang, Laboratoire national de microbiologie (Winnipeg); S. Wilson, candidat au MHS CH&E, University of Toronto (Toronto); H. Ge, candidat au MHS CH&E, University of Toronto (Toronto); D' L. Danzig, Chiron Corporation (Californie); D' S. Lockhart, Wyeth Lederle Vaccines (Pennsylvanie); D' P. Fusco, Baxter Health Corporation (Maryland). D' Andrew J. Pollard a reçu des fonds de la Pediatric Infectious Disease Society, par le biais d'une subvention éducative sans restriction accordée par la société Pfizer, Inc.

Références

1. Squires SG, Pelletier L, Mungai M et coll. *Les méningococcies invasives au Canada, du 1^{er} janvier 1997 au 31 décembre 1998*. *RMTC* 2000;26:177-82.
2. LLCM. *Définitions de cas des maladies faisant l'objet d'une surveillance nationale*. *RMTC* 2000;26S3:49.
3. Sobanski MA, Barnes RA, Coakley WT. *Detection of meningococcal antigen by latex agglutination*. Dans : Pollard AJ, Maiden CJ, eds. *Meningococcal disease*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc., 2001.
4. Ragnathan L, Ramsay M, Borrow R et coll. *Clinical features, laboratory findings and management of meningococcal meningitis in England and Wales: report of a 1997 survey*. *Meningococcal meningitis: 1997 survey report*. *J Infect* 2000;40:74-9.
5. Guiver M, Borrow R, Marsh J et coll. *Evaluation of the applied biosystems automated taqman polymerase chain reaction system for the detection of meningococcal DNA*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000;28:173-79.

6. Newcombe J, Cartwright K, Palmer WH et al. PCR of peripheral blood for diagnosis of meningococcal disease. *J Clin Microbiol* 1996;34:1637-40.
 7. Pollard AJ, Bigham JM, Bhachu K et al. Meningococcal disease in British Columbia. *BC Med J* 2001;43:21-7.
 8. Carrol ED, Thomson AP, Shears P et al. Performance characteristics of the polymerase chain reaction assay to confirm clinical meningococcal disease. *Arch Dis Child* 2000;83:271-73.
 9. Frasch CE, Zollinger WD, Poolman JT. Serotype antigens of *Neisseria meningitidis* and a proposed scheme for designation of serotypes. *Rev Infect Dis* 1985;7:504-10.
 10. Abdillahi H, Poolman JT. Whole-cell ELISA for typing *Neisseria meningitidis* with monoclonal antibodies. *FEMS Microbiol Lett* 1987;48:367-71.
 11. Caugant DA, Frøholm LO, Bøvre K et al. Intercontinental spread of a genetically distinctive complex of clones of *Neisseria meningitidis* causing epidemic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:4927-31.
 12. Caugant DA, Bøvre K, Gaustad P et al. Multilocus genotypes determined by enzyme electrophoresis of *Neisseria meningitidis* isolated from patients with systemic disease and from healthy carriers. *J Gen Microbiol* 1986;132:641-52.
 13. Maiden MC, Bygraves JA, Feil E et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:3140-45.
 14. Morelli G, Malorny B, Muller K et al. Clonal descent and microevolution of *Neisseria meningitidis* during 30 years of epidemic spread. *Mol Microbiol* 1997;25:1047-64.
 15. Whalen CM, Hockin JC, Ryan A et al. The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada, 1985 through 1992. Emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis*. *JAMA* 1995;273:390-94.
 16. Deeks S, Kertesz D, Ryan A et al. Surveillance of invasive meningococcal disease in Canada, 1995-1996. *CCDR* 1997;23:121-25.
 17. Varughese PV, Carter AO. Meningococcal disease in Canada. Surveillance summary to 1987. *CDWR* 1989;15:89-96.
 18. Ashton FE, Mancino L, Ryan AJ et al. Serotypes and subtypes of *Neisseria meningitidis* serogroup B strains associated with meningococcal disease in Canada, 1977-1989. *Can J Microbiol* 1991;37:613-17.
 19. Erickson L, De Wals P. Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990-1994. *Clin Infect Dis* 1998;26:1159-64.
 20. Gemmill I. An outbreak of meningococcal disease in Ottawa-Carleton. December 1991-February 1992. *Can J Public Health* 1992;83:134-37.
 21. Bouchard F, Banken R, Desilets J et al. Mass vaccination against meningococcal disease in three regions of the province of Quebec, January 1992. *Can J Public Health* 1992;83:131-33.
 22. Sweet L. The Prince Edward Island meningococcal immunization program. January-February 1992. *Can J Public Health* 1992;83:129-30.
 23. Farley JD, Osei W. Invasive meningococcal disease, British Columbia. December 1991-March 1992. *Can J Public Health* 1992;83:138-40.
 24. De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M et al. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the province of Quebec, Canada. *Bull WHO* 1996;74:407-11.
 25. Ashton FE, Caugant DA. The panmictic nature of *Neisseria meningitidis* serogroup B during a period of endemic disease in Canada. *Can J Microbiol* 2001;47:283-89.
6. Newcombe J, Cartwright K, Palmer WH et coll. PCR of peripheral blood for diagnosis of meningococcal disease. *J Clin Microbiol* 1996;34:1637-40.
 7. Pollard AJ, Bigham JM, Bhachu K et coll. Meningococcal disease in British Columbia. *BC Med J* 2001;43:21-7.
 8. Carrol ED, Thomson AP, Shears P et coll. Performance characteristics of the polymerase chain reaction assay to confirm clinical meningococcal disease. *Arch Dis Child* 2000;83:271-73.
 9. Frasch CE, Zollinger WD, Poolman JT. Serotype antigens of *Neisseria meningitidis* and a proposed scheme for designation of serotypes. *Rev Infect Dis* 1985;7:504-10.
 10. Abdillahi H, Poolman JT. Whole-cell ELISA for typing *Neisseria meningitidis* with monoclonal antibodies. *FEMS Microbiol Lett* 1987;48:367-71.
 11. Caugant DA, Frøholm LO, Bøvre K et coll. Intercontinental spread of a genetically distinctive complex of clones of *Neisseria meningitidis* causing epidemic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:4927-31.
 12. Caugant DA, Bøvre K, Gaustad P et coll. Multilocus genotypes determined by enzyme electrophoresis of *Neisseria meningitidis* isolated from patients with systemic disease and from healthy carriers. *J Gen Microbiol* 1986;132:641-52.
 13. Maiden MC, Bygraves JA, Feil E et coll. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:3140-45.
 14. Morelli G, Malorny B, Muller K et coll. Clonal descent and microevolution of *Neisseria meningitidis* during 30 years of epidemic spread. *Mol Microbiol* 1997;25:1047-64.
 15. Whalen CM, Hockin JC, Ryan A et coll. The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada, 1985 through 1992. Emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis*. *JAMA* 1995;273:390-94.
 16. Deeks S, Kertesz D, Ryan A et coll. Surveillance de la méningococcie invasive au Canada, 1995-1996. *RMTCC* 1997;23:121-25.
 17. Varughese PV, Carter AO. Maladie méningococcique au Canada. Synthèse de la surveillance jusqu'en 1987. *RHMC* 1989;15:89-96.
 18. Ashton FE, Mancino L, Ryan AJ et coll. Serotypes and subtypes of *Neisseria meningitidis* serogroup B strains associated with meningococcal disease in Canada, 1977-1989. *Can J Microbiol* 1991;37:613-17.
 19. Erickson L, De Wals P. Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990-1994. *Clin Infect Dis* 1998;26:1159-64.
 20. Gemmill I. An outbreak of meningococcal disease in Ottawa-Carleton. December 1991-February 1992. *Can J Public Health* 1992;83:134-37.
 21. Bouchard F, Banken R, Desilets J et coll. Mass vaccination against meningococcal disease in three regions of the province of Quebec, January 1992. *Can J Public Health* 1992;83:131-33.
 22. Sweet L. The Prince Edward Island meningococcal immunization program. January-February 1992. *Can J Public Health* 1992;83:129-30.
 23. Farley JD, Osei W. Invasive meningococcal disease, British Columbia. December 1991-March 1992. *Can J Public Health* 1992;83:138-40.
 24. De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M et coll. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the province of Quebec, Canada. *Bull WHO* 1996;74:407-11.
 25. Ashton FE, Caugant DA. The panmictic nature of *Neisseria meningitidis* serogroup B during a period of endemic disease in Canada. *Can J Microbiol* 2001;47:283-89.

26. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS et al. *The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996*. J Infect Dis 1999;180:1894-901.
27. Blondeau JM, Ashton FE, Isaacson M et al. *Neisseria meningitidis* with decreased susceptibility to penicillin in Saskatchewan, Canada. J Clin Microbiol 1995;33:1784-86.
28. Brown S, Riley G, Jamieson F. *Neisseria meningitidis* with decreased susceptibility to penicillin in Ontario, Canada 1997-2000. CCDR 2001;27:73-5.
29. Turner PC, Southern KW, Spencer NJ et al. *Treatment failure in meningococcal meningitis*. Lancet 1990;335:732-33.
30. Tikhomirov E, Santamaria M, Esteves K. *Meningococcal disease: public health burden and control*. World Health Stat Q 1997;50:170-77.
31. Riedo FX, Plikaytis BD, Broome CV. *Epidemiology and prevention of meningococcal disease*. Pediatr Infect Dis J 1995;14:643-57.
32. Lapeyssonnie L. *La méningite cérébro-spinale en Afrique*. Bull WHO 1963;28:3-114.
33. CDC. *Notifiable diseases/deaths in selected cities weekly information*. MMWR 1999;47:1125-30.
34. Wilson N, Baker M, Martin D et al. *Meningococcal disease epidemiology and control in New Zealand*. N Z Med J 1995;108:437-42.
35. Tikhomirov E, Hallaj Z. *Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines*. 2nd edition. Geneva: World Health Organization, 1998, WHO/EMC/BAC/98.3.
36. Diermayer M, Hedberg K, Hoesly F et al. *Epidemic serogroup B meningococcal disease in Oregon: the evolving epidemiology of the ET-5 strain*. JAMA 1999;281:1493-97.
37. Martin DR, Walker SJ, Baker MG et al. *New Zealand epidemic of meningococcal disease identified by a strain with phenotype B:4:P1.4*. J Infect Dis 1998;177:497-500.
38. LLCM. Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV). *Déclaration sur la vaccination des voyageurs contre le méningocoque*. RMTc 1999;25:DCC-5.
39. Hart CA, Cuevas LE. *Meningococcal disease in Africa*. Ann Trop Med Parasitol 1997;91:777-85.
40. Miller MA, Wenger J, Rosenstein N et al. *Evaluation of meningococcal meningitis vaccination strategies for the meningitis belt in Africa*. Pediatr Infect Dis J 1999;18:1051-59.
41. International Coordinating Group on Vaccine Provision for Epidemic Meningitis Control. *Summary report of the fifth meeting of the International Coordinating Group (ICG) on Vaccine Provision for Epidemic Meningitis Control*. Geneva: World Health Organization, 1999:1-24.
42. Wang JF, Caugant DA, Li X et al. *Clonal and antigenic analysis of serogroup A Neisseria meningitidis with particular reference to epidemiological features of epidemic meningitis in the People's Republic of China*. Infect Immun 1992;60:5267-82.
43. Zhen H. *Prevalence of CSM over 30-year period: overview*. In: Vedors NA, ed. *Evolution of meningococcal disease*. Vol. II. Boca Raton, Florida: CRC Press Inc., 1987:20-21.
44. Achtman M. *Global epidemiology of meningococcal disease*. In: Cartwright K, ed. *Meningococcal disease*. Chichester: John Wiley and Sons, 1995:159-75.
45. *Meningococcal disease*. Wkly Epidemiol Rec 1995;70:281-82.
46. Moore PS, Reeves MW, Schwartz B et al. *Intercontinental spread of an epidemic group A Neisseria meningitidis strain*. Lancet 1989;2:260-63.
47. Cochi SL, Markowitz LE, Joshi DD et al. *Control of epidemic group A meningococcal meningitis in Nepal*. Int J Epidemiol 1987;16:91-7.
26. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS et coll. *The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996*. J Infect Dis 1999;180:1894-901.
27. Blondeau JM, Ashton FE, Isaacson M et coll. *Neisseria meningitidis* with decreased susceptibility to penicillin in Saskatchewan, Canada. J Clin Microbiol 1995;33:1784-86.
28. Brown S, Riley G, Jamieson F. *Neisseria meningitidis* affichant une sensibilité réduite à la pénicilline en Ontario, Canada 1997-2000. RMTc 2001;27:73-5.
29. Turner PC, Southern KW, Spencer NJ et coll. *Treatment failure in meningococcal meningitis*. Lancet 1990;335:732-33.
30. Tikhomirov E, Santamaria M, Esteves K. *Meningococcal disease: public health burden and control*. World Health Stat Q 1997;50:170-77.
31. Riedo FX, Plikaytis BD, Broome CV. *Epidemiology and prevention of meningococcal disease*. Pediatr Infect Dis J 1995;14:643-57.
32. Lapeyssonnie L. *La méningite cérébro-spinale en Afrique*. Bull WHO 1963;28:3-114.
33. CDC. *Notifiable diseases/deaths in selected cities weekly information*. MMWR 1999;47:1125-30.
34. Wilson N, Baker M, Martin D et coll. *Meningococcal disease epidemiology and control in New Zealand*. N Z Med J 1995;108:437-42.
35. Tikhomirov E, Hallaj Z. *Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines*. 2^e édition. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 1998, WHO/EMC/BAC/98.3.
36. Diermayer M, Hedberg K, Hoesly F et coll. *Epidemic serogroup B meningococcal disease in Oregon: the evolving epidemiology of the ET-5 strain*. JAMA 1999;281:1493-97.
37. Martin DR, Walker SJ, Baker MG et coll. *New Zealand epidemic of meningococcal disease identified by a strain with phenotype B:4:P1.4*. J Infect Dis 1998;177:497-500.
38. LLCM. Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV). *Déclaration sur la vaccination des voyageurs contre le méningocoque*. RMTc 1999;25:DCC-5.
39. Hart CA, Cuevas LE. *Meningococcal disease in Africa*. Ann Trop Med Parasitol 1997;91:777-85.
40. Miller MA, Wenger J, Rosenstein N et coll. *Evaluation of meningococcal meningitis vaccination strategies for the meningitis belt in Africa*. Pediatr Infect Dis J 1999;18:1051-59.
41. International Coordinating Group on Vaccine Provision for Epidemic Meningitis Control. *Summary report of the fifth meeting of the International Coordinating Group (ICG) on Vaccine Provision for Epidemic Meningitis Control*. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 1999:1-24.
42. Wang JF, Caugant DA, Li X et coll. *Clonal and antigenic analysis of serogroup A Neisseria meningitidis with particular reference to epidemiological features of epidemic meningitis in the People's Republic of China*. Infect Immun 1992;60:5267-82.
43. Zhen H. *Prevalence of CSM over 30-year period: overview*. Dans : Vedors NA, éd. *Evolution of meningococcal disease*. Vol. II. Boca Raton, Floride : CRC Press Inc., 1987:20-21.
44. Achtman M. *Global epidemiology of meningococcal disease*. Dans : Cartwright K, éd. *Meningococcal disease*. Chichester : John Wiley and Sons, 1995:159-75.
45. *Meningococcal disease*. Wkly Epidemiol Rec 1995;70:281-82.
46. Moore PS, Reeves MW, Schwartz B et coll. *Intercontinental spread of an epidemic group A Neisseria meningitidis strain*. Lancet 1989;2:260-63.
47. Cochi SL, Markowitz LE, Joshi DD et coll. *Control of epidemic group A meningococcal meningitis in Nepal*. Int J Epidemiol 1987;16:91-7.

48. Meningococcal disease associated with the Hajj — update. CDR Wkly 2000;10:169.
49. CDC. Serogroup W-135 meningococcal disease among travelers returning from Saudi Arabia — United States, 2000. MMWR 2000;49:345-46.
50. CDC. Update: assessment of risk for meningococcal disease associated with the Hajj 2001. MMWR 2001;50:221-22.
51. Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis. J Infect Dis 1976;134:201-04.
52. Moore PS, Hierholzer J, DeWitt W et al. Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis. JAMA 1990;264:1271-75.
53. Cartwright KA, Jones DM, Smith AJ et al. Influenza A and meningococcal disease. Lancet 1991;338:554-57.
54. Stanwell-Smith RE, Stuart JM, Hughes AO et al. Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study. Epidemiol Infect 1994;112:315-28.
55. Fischer M, Hedberg K, Cardosi P et al. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. Pediatr Infect Dis J 1997;16:979-83.
56. Haneberg B, Tonjum T, Rodahl K et al. Factors preceding the onset of meningococcal disease, with special emphasis on passive smoking, symptoms of ill health. NIPH Ann 1983;6:169-73.
57. Yusuf HR, Rochat RW, Baughman WS et al. Maternal cigarette smoking and invasive meningococcal disease: a cohort study among young children in metropolitan Atlanta, 1989-1996. Am J Public Health 1999;89:712-17.
58. Imrey PB, Jackson LA, Ludwinski PH et al. Meningococcal carriage, alcohol consumption, and campus bar patronage in a serogroup C meningococcal disease outbreak. J Clin Microbiol 1995;33:3133-37.
59. Imrey PB, Jackson LA, Ludwinski PH et al. Outbreak of serogroup C meningococcal disease associated with campus bar patronage. Am J Epidemiol 1996;143:624-30.
60. Cookson ST, Corrales JL, Lotero JO et al. Disco fever: epidemic meningococcal disease in northeastern Argentina associated with disco patronage. J Infect Dis 1998;178:266-69.
61. Petersen BH, Lee TJ, Snyderman R et al. **Neisseria meningitidis** and **Neisseria gonorrhoeae** bacteremia associated with C6, C7, or C8 deficiency. Ann Intern Med 1979;90:917-20.
62. Figueroa J, Andreoni J, Densen P. Complement deficiency states and meningococcal disease. Immunol Res 1993;12:295-311.
63. Salit IE. Meningococcemia caused by serogroup W135. Association with hypogammaglobulinemia. Arch Intern Med 1981;141:664-65.
64. Hobbs JR, Milner RD, Watt PJ. Gamma-M deficiency predisposing to meningococcal septicaemia. Br Med J 1967;4:583-86.
65. Ellison EC, Fabri PJ. Complications of splenectomy. Etiology, prevention and management. Surg Clin North Am 1983;63:1313-30.
66. Stephens DS, Hajjeh RA, Baughman WS et al. Sporadic meningococcal disease in adults: results of a 5-year population-based study. Ann Intern Med 1995;123:937-40.
67. Jackson LA, Wenger JD. Laboratory-based surveillance for meningococcal disease in selected areas, United States, 1989-1991. MMWR 1993;42:21-30.
68. Fischer M, Harrison L, Farley M et coll. Risk factors for sporadic meningococcal disease in North America. Denver, CO: Infectious Diseases Society of America, 1998:80.
69. Caugant DA, Hoiby EA, Magnus P et al. Asymptomatic carriage of **Neisseria meningitidis** in a randomly sampled population. J Clin Microbiol 1994;32:323-30.
70. Gold R, Goldschneider I, Lepow ML et al. Carriage of **Neisseria meningitidis** and **Neisseria lactamica** in infants and children. J Infect Dis 1978;137:112-21.
48. Meningococcal disease associated with the Hajj — update. CDR Wkly 2000;10:169.
49. CDC. Serogroup W-135 meningococcal disease among travelers returning from Saudi Arabia — United States, 2000. MMWR 2000;49:345-46.
50. CDC. Update: assessment of risk for meningococcal disease associated with the Hajj 2001. MMWR 2001;50:221-22.
51. Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis. J Infect Dis 1976;134:201-04.
52. Moore PS, Hierholzer J, DeWitt W et coll. Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis. JAMA 1990;264:1271-75.
53. Cartwright KA, Jones DM, Smith AJ et coll. Influenza A and meningococcal disease. Lancet 1991;338:554-57.
54. Stanwell-Smith RE, Stuart JM, Hughes AO et coll. Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study. Epidemiol Infect 1994;112:315-28.
55. Fischer M, Hedberg K, Cardosi P et coll. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. Pediatr Infect Dis J 1997;16:979-83.
56. Haneberg B, Tonjum T, Rodahl K et coll. Factors preceding the onset of meningococcal disease, with special emphasis on passive smoking, symptoms of ill health. NIPH Ann 1983;6:169-73.
57. Yusuf HR, Rochat RW, Baughman WS et coll. Maternal cigarette smoking and invasive meningococcal disease: a cohort study among young children in metropolitan Atlanta, 1989-1996. Am J Public Health 1999;89:712-17.
58. Imrey PB, Jackson LA, Ludwinski PH et coll. Meningococcal carriage, alcohol consumption, and campus bar patronage in a serogroup C meningococcal disease outbreak. J Clin Microbiol 1995;33:3133-37.
59. Imrey PB, Jackson LA, Ludwinski PH et coll. Outbreak of serogroup C meningococcal disease associated with campus bar patronage. Am J Epidemiol 1996;143:624-30.
60. Cookson ST, Corrales JL, Lotero JO et coll. Disco fever: epidemic meningococcal disease in northeastern Argentina associated with disco patronage. J Infect Dis 1998;178:266-69.
61. Petersen BH, Lee TJ, Snyderman R et coll. **Neisseria meningitidis** and **Neisseria gonorrhoeae** bacteremia associated with C6, C7, or C8 deficiency. Ann Intern Med 1979;90:917-20.
62. Figueroa J, Andreoni J, Densen P. Complement deficiency states and meningococcal disease. Immunol Res 1993;12:295-311.
63. Salit IE. Meningococcemia caused by serogroup W135. Association with hypogammaglobulinemia. Arch Intern Med 1981;141:664-65.
64. Hobbs JR, Milner RD, Watt PJ. Gamma-M deficiency predisposing to meningococcal septicaemia. Br Med J 1967;4:583-86.
65. Ellison EC, Fabri PJ. Complications of splenectomy. Etiology, prevention and management. Surg Clin North Am 1983;63:1313-30.
66. Stephens DS, Hajjeh RA, Baughman WS et coll. Sporadic meningococcal disease in adults: results of a 5-year population-based study. Ann Intern Med 1995;123:937-40.
67. Jackson LA, Wenger JD. Laboratory-based surveillance for meningococcal disease in selected areas, United States, 1989-1991. MMWR 1993;42:21-30.
68. Fischer M, Harrison L, Farley M et coll. Risk factors for sporadic meningococcal disease in North America. Denver, Colorado: Infectious Diseases Society of America, 1998:80.
69. Caugant DA, Hoiby EA, Magnus P et coll. Asymptomatic carriage of **Neisseria meningitidis** in a randomly sampled population. J Clin Microbiol 1994;32:323-30.
70. Gold R, Goldschneider I, Lepow ML et coll. Carriage of **Neisseria meningitidis** and **Neisseria lactamica** in infants and children. J Infect Dis 1978;137:112-21.

71. Marzouk O, Thomson AP, Sills JA et al. *Features and outcome in meningococcal disease presenting with maculopapular rash*. Arch Dis Child 1991;66:485-87.
72. Edwards KM, Jones LM, Stephens DS. *Clinical features of mild systemic meningococcal disease with characterization of bacterial isolates*. Clin Pediatr (Phila) 1985;24:617-20.
73. Kirsch EA, Barton RP, Kitchen L et al. *Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience*. Pediatr Infect Dis J 1996;15:967-78.
74. Havens PL, Garland JS, Brook MM et al. *Trends in mortality in children hospitalized with meningococcal infections, 1957 to 1987*. Pediatr Infect Dis J 1989;8:8-11.
75. Schoendorf KC, Adams WG, Kiely JL et al. *National trends in Haemophilus influenzae meningitis mortality and hospitalization among children, 1980 through 1991*. Pediatrics 1994;93:663-68.
76. LLCDC. *Guidelines for control of meningococcal disease. Canadian Consensus Conference on meningococcal disease*. Can Med Assoc J 1994;150:1825-39.
77. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. *Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies*. J Exp Med 1969;129:1307-26.
78. Griffiss JM, Brandt BL, Altieri PL et al. *Safety and immunogenicity of group Y and group W135 meningococcal capsular polysaccharide vaccines in adults*. Infect Immun 1981;34:725-32.
79. Finne J, Leinonen M, Mäkelä PH. *Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis*. Lancet 1983;2:355-57.
80. Mandrell RE, Zollinger WD. *Measurement of antibodies to meningococcal group B polysaccharide: low avidity binding and equilibrium binding constants*. J Immunol 1982;129:2172-78.
81. Granoff DM, Kelsey SK, Bijlmer HA et al. *Antibody responses to the capsular polysaccharide of Neisseria meningitidis serogroup B in patients with meningococcal disease*. Clin Diagn Lab Immunol 1995;2:574-82.
82. Griffiss JM, Brandt BL, Broud DD et al. *Immune response of infants and children to disseminated infections with Neisseria meningitidis*. J Infect Dis 1984;150:71-9.
83. Zollinger WD, Mandrell RE. *Importance of complement source in bactericidal activity of human antibody and murine monoclonal antibody to meningococcal group B polysaccharide*. Infect Immun 1983;40:257-64.
84. *Guidelines for controlling meningococcal disease*. Can Med Assoc J 1992;146:939-42, 945-48.
85. De Wals P, De Serres G, Niyonsenga T. *Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec*. JAMA 2001;285:177-81.
86. Salleras L, Dominguez A, Prats G. *Control of serogroup C meningococcal meningitis by mass vaccination in Catalonia (Spain)*. Vaccine 1999;17(Suppl 3):S56-60.
87. Biselli R, Fattorossi A, Matricardi PM et al. *Dramatic reduction of meningococcal meningitis among military recruits in Italy after introduction of specific vaccination*. Vaccine 1993;11:578-81.
88. Rosenstein N, Levine O, Taylor JP et al. *Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination*. JAMA 1998;279:435-39.
89. National Advisory Committee on Immunization. *Meningococcal vaccine*. In: *Canadian immunization guide*. 5th edition. Ottawa, Ont.: Health Canada, 1998:125-29. (Minister of Public Works and Government Services Canada, Cat. No. H49-8/1998E.).
90. CDC. *Meningococcal vaccine and college students: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2000;49(RR-7):11-20.
91. Heath PT. *Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines: a review of efficacy data*. Pediatr Infect Dis J 1998;17:S117-22.
71. Marzouk O, Thomson AP, Sills JA et coll. *Features and outcome in meningococcal disease presenting with maculopapular rash*. Arch Dis Child 1991;66:485-87.
72. Edwards KM, Jones LM, Stephens DS. *Clinical features of mild systemic meningococcal disease with characterization of bacterial isolates*. Clin Pediatr (Phila) 1985;24:617-20.
73. Kirsch EA, Barton RP, Kitchen L et coll. *Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience*. Pediatr Infect Dis J 1996;15:967-78.
74. Havens PL, Garland JS, Brook MM et coll. *Trends in mortality in children hospitalized with meningococcal infections, 1957 to 1987*. Pediatr Infect Dis J 1989;8:8-11.
75. Schoendorf KC, Adams WG, Kiely JL et coll. *National trends in Haemophilus influenzae meningitis mortality and hospitalization among children, 1980 through 1991*. Pediatrics 1994;93:663-68.
76. LLCM. *Guidelines for control of meningococcal disease. Canadian Consensus Conference on meningococcal disease*. Can Med Assoc J 1994;150:1825-39.
77. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. *Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies*. J Exp Med 1969;129:1307-26.
78. Griffiss JM, Brandt BL, Altieri PL et coll. *Safety and immunogenicity of group Y and group W135 meningococcal capsular polysaccharide vaccines in adults*. Infect Immun 1981;34:725-32.
79. Finne J, Leinonen M, Mäkelä PH. *Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis*. Lancet 1983;2:355-57.
80. Mandrell RE, Zollinger WD. *Measurement of antibodies to meningococcal group B polysaccharide: low avidity binding and equilibrium binding constants*. J Immunol 1982;129:2172-78.
81. Granoff DM, Kelsey SK, Bijlmer HA et coll. *Antibody responses to the capsular polysaccharide of Neisseria meningitidis serogroup B in patients with meningococcal disease*. Clin Diagn Lab Immunol 1995;2:574-82.
82. Griffiss JM, Brandt BL, Broud DD et coll. *Immune response of infants and children to disseminated infections with Neisseria meningitidis*. J Infect Dis 1984;150:71-9.
83. Zollinger WD, Mandrell RE. *Importance of complement source in bactericidal activity of human antibody and murine monoclonal antibody to meningococcal group B polysaccharide*. Infect Immun 1983;40:257-64.
84. *Guidelines for controlling meningococcal disease*. Can Med Assoc J 1992;146:939-42, 945-48.
85. De Wals P, De Serres G, Niyonsenga T. *Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec*. JAMA 2001;285:177-81.
86. Salleras L, Dominguez A, Prats G. *Control of serogroup C meningococcal meningitis by mass vaccination in Catalonia (Spain)*. Vaccine 1999;17(Suppl 3):S56-60.
87. Biselli R, Fattorossi A, Matricardi PM et coll. *Dramatic reduction of meningococcal meningitis among military recruits in Italy after introduction of specific vaccination*. Vaccine 1993;11:578-81.
88. Rosenstein N, Levine O, Taylor JP et coll. *Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination*. JAMA 1998;279:435-39.
89. Comité consultatif national de l'immunisation. *Vaccin contre le méningocoque*. Dans : *Guide canadien d'immunisation*. 5^e édition. Ottawa (Ont.) : Santé Canada, 1998:147-51. (Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, N° de cat. H49-8/1998F.).
90. CDC. *Meningococcal vaccine and college students: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2000;49(RR-7):11-20.
91. Heath PT. *Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines: a review of efficacy data*. Pediatr Infect Dis J 1998;17:S117-22.

92. BATTERY JP, MOXON ER. *Designing meningitis vaccines*. J R Coll Physicians Lond 2000;34:163-68.
93. CHOO S, FINN A. *New pneumococcal vaccines for children*. Arch Dis Child 2001;84:289-94.
94. LEDWITH M. *Pneumococcal conjugate vaccine*. Curr Opin Pediatr 2001;13:70-4.
95. ENGLISH M, MACLENNAN JM, BOWEN-MORRIS JM et al. *A randomised, double-blind, controlled trial of the immunogenicity and tolerability of a meningococcal group C conjugate vaccine in young British infants*. Vaccine 2000;19:1232-38.
96. CHOO S, ZUCKERMAN J, GOILAV C et al. *Immunogenicity and reactogenicity of a group C meningococcal conjugate vaccine compared with a group A+C meningococcal polysaccharide vaccine in adolescents in a randomised observer-blind controlled trial*. Vaccine 2000;18:2686-92.
97. BRAMLEY JC, HALL T, FINN A et al. *Safety and immunogenicity of three lots of meningococcal serogroup C conjugate vaccine administered at 2, 3 and 4 months of age*. Vaccine 2001;19:2924-31.
98. MACLENNAN JM, SHACKLEY F, HEATH PT et al. *Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial*. JAMA 2000;283:2795-801.
99. MACDONALD NE, HALPERIN SA, LAW BJ et al. *Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial*. JAMA 1998;280:1685-89.
100. RICHMOND P, GOLDBLATT D, FUSCO PC et al. *Safety and immunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults*. Vaccine 1999;18:641-46.
101. RICHMOND P, BORROW R, GOLDBLATT D et al. *Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers*. J Infect Dis 2001;183:160-63.
102. FAIRLEY CK, BEGG N, BORROW R et al. *Conjugate meningococcal serogroup A and C vaccine: reactogenicity and immunogenicity in United Kingdom infants*. J Infect Dis 1996;174:1360-63.
103. MACLENNAN J, OBARO S, DEEKS J et al. *Immune response to revaccination with meningococcal A and C polysaccharides in Gambian children following repeated immunisation during early childhood*. Vaccine 1999;17:3086-93.
104. LIEBERMAN JM, CHIU SS, WONG VK et al. *Safety and immunogenicity of a serogroups A/C *Neisseria meningitidis* oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children. A randomized controlled trial*. JAMA 1996;275:1499-503.
105. ANDERSON EL, BOWERS T, MINK CM et al. *Safety and immunogenicity of meningococcal A and C polysaccharide conjugate vaccine in adults*. Infect Immun 1994;62:3391-95.
106. TWUMASI PA JR, KUMAH S, LEACH A et al. *A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in African infants*. J Infect Dis 1995;171:632-38.
107. LEACH A, TWUMASI PA, KUMAH S et al. *Induction of immunologic memory in Gambian children by vaccination in infancy with a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine*. J Infect Dis 1997;175:200-04.
108. BORROW R, FOX AJ, RICHMOND PC et al. *Induction of immunological memory in UK infants by a meningococcal A/C conjugate vaccine*. Epidemiol Infect 2000;124:427-32.
109. COSTANTINO P, VITI S, PODDA A et al. *Development and phase 1 clinical testing of a conjugate vaccine against meningococcus A and C*. Vaccine 1992;10:691-98.
110. RAMSAY ME, ANDREWS N, KACZMARSKI EB et al. *Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England*. Lancet 2001;357:195-96.
92. BATTERY JP, MOXON ER. *Designing meningitis vaccines*. J R Coll Physicians Lond 2000;34:163-68.
93. CHOO S, FINN A. *New pneumococcal vaccines for children*. Arch Dis Child 2001;84:289-94.
94. LEDWITH M. *Pneumococcal conjugate vaccine*. Curr Opin Pediatr 2001;13:70-4.
95. ENGLISH M, MACLENNAN JM, BOWEN-MORRIS JM et coll. *A randomised, double-blind, controlled trial of the immunogenicity and tolerability of a meningococcal group C conjugate vaccine in young British infants*. Vaccine 2000;19:1232-38.
96. CHOO S, ZUCKERMAN J, GOILAV C et coll. *Immunogenicity and reactogenicity of a group C meningococcal conjugate vaccine compared with a group A+C meningococcal polysaccharide vaccine in adolescents in a randomised observer-blind controlled trial*. Vaccine 2000;18:2686-92.
97. BRAMLEY JC, HALL T, FINN A et coll. *Safety and immunogenicity of three lots of meningococcal serogroup C conjugate vaccine administered at 2, 3 and 4 months of age*. Vaccine 2001;19:2924-31.
98. MACLENNAN JM, SHACKLEY F, HEATH PT et coll. *Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial*. JAMA 2000;283:2795-801.
99. MACDONALD NE, HALPERIN SA, LAW BJ et coll. *Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial*. JAMA 1998;280:1685-89.
100. RICHMOND P, GOLDBLATT D, FUSCO PC et coll. *Safety and immunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults*. Vaccine 1999;18:641-46.
101. RICHMOND P, BORROW R, GOLDBLATT D et coll. *Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers*. J Infect Dis 2001;183:160-63.
102. FAIRLEY CK, BEGG N, BORROW R et coll. *Conjugate meningococcal serogroup A and C vaccine: reactogenicity and immunogenicity in United Kingdom infants*. J Infect Dis 1996;174:1360-63.
103. MACLENNAN J, OBARO S, DEEKS J et coll. *Immune response to revaccination with meningococcal A and C polysaccharides in Gambian children following repeated immunisation during early childhood*. Vaccine 1999;17:3086-93.
104. LIEBERMAN JM, CHIU SS, WONG VK et coll. *Safety and immunogenicity of a serogroups A/C *Neisseria meningitidis* oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children. A randomized controlled trial*. JAMA 1996;275:1499-503.
105. ANDERSON EL, BOWERS T, MINK CM et coll. *Safety and immunogenicity of meningococcal A and C polysaccharide conjugate vaccine in adults*. Infect Immun 1994;62:3391-95.
106. TWUMASI PA JR, KUMAH S, LEACH A et coll. *A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in African infants*. J Infect Dis 1995;171:632-38.
107. LEACH A, TWUMASI PA, KUMAH S et coll. *Induction of immunologic memory in Gambian children by vaccination in infancy with a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine*. J Infect Dis 1997;175:200-04.
108. BORROW R, FOX AJ, RICHMOND PC et coll. *Induction of immunological memory in UK infants by a meningococcal A/C conjugate vaccine*. Epidemiol Infect 2000;124:427-32.
109. COSTANTINO P, VITI S, PODDA A et coll. *Development and phase 1 clinical testing of a conjugate vaccine against meningococcus A and C*. Vaccine 1992;10:691-98.
110. RAMSAY ME, ANDREWS N, KACZMARSKI EB et coll. *Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England*. Lancet 2001;357:195-96.

111. De Moraes JC, Perkins BA, Camargo MC et al. *Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil.* Lancet 1992;340:1074-78.
112. Noronha CP, Struchiner CJ, Halloran ME. *Assessment of the direct effectiveness of BC meningococcal vaccine in Rio de Janeiro, Brazil: a case-control study.* Int J Epidemiol 1995;24:1050-57.
113. Sierra GV, Campa HC, Varcacel NM et al. *Vaccine against group B **Neisseria meningitidis**: protection trial and mass vaccination results in Cuba.* NIPH Ann 1991;14:195-207; discussion 208-10.
114. Boslego J, García J, Cruz C et al. *Chilean National Committee for Meningococcal Disease. Efficacy, safety, and immunogenicity of a meningococcal group B (15:P1.3) outer membrane protein vaccine in Iquique, Chile.* Vaccine 1995;13:821-29.
115. Gheesling LL, Carlone GM, Pais LB et al. *Multicenter comparison of **Neisseria meningitidis** serogroup C anti-capsular polysaccharide antibody levels measured by a standardized enzyme-linked immunosorbent assay.* J Clin Microbiol 1994;32:1475-82.
116. Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti DE et al. *The Multilaboratory Study Group. Standardization and a multilaboratory comparison of **Neisseria meningitidis** serogroup A and C serum bactericidal assays.* Clin Diagn Lab Immunol 1997;4:156-67.
117. Peltola H. *Meningococcal vaccines. Current status and future possibilities.* Drugs 1998;55:347-66.
118. Maslanka SE, Tappero JW, Plikaytis BD et al. *Age-dependent **Neisseria meningitidis** serogroup C class-specific antibody concentrations and bactericidal titers in sera from young children from Montana immunized with a licensed polysaccharide vaccine.* Infect Immun 1998;66:2453-59.
119. Granoff DM, Maslanka SE, Carlone et al. *A modified enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of antibody responses to meningococcal C polysaccharide that correlate with bactericidal responses.* Clin Diagn Lab Immunol 1998;5:479-85.
120. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I et al. *Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines administered during the first six years of life: prospects for routine immunization of infants and children.* J Infect Dis 1979;140:690-97.
121. Peltola H, Käyhty H, Kuronen T et al. *Meningococcus group A vaccine in children three months to five years of age. Adverse reactions and immunogenicity related to endotoxin content and molecular weight of the polysaccharide.* J Pediatr 1978;92:818-22.
122. Käyhty H, Karanko V, Peltola H et al. *Serum antibodies to capsular polysaccharide vaccine of group A **Neisseria meningitidis** followed for three years in infants and children.* J Infect Dis 1980;142:861-68.
123. Lepow ML, Goldschneider I, Gold R et al. *Persistence of antibody following immunization of children with groups A and C meningococcal polysaccharide vaccines.* Pediatrics 1977;60:673-80.
124. Ceesay SJ, Allen SJ, Menon A et al. *Decline in meningococcal antibody levels in African children 5 years after vaccination and the lack of an effect of booster immunization.* J Infect Dis 1993;167:1212-16.
125. Zangwill KM, Stout RW, Carlone GM et al. *Duration of antibody response after meningococcal polysaccharide vaccination in US Air Force personnel.* J Infect Dis 1994;169:847-52.
126. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I et al. *Immune response of human infants to polysaccharide vaccines of group A and C **Neisseria meningitidis**.* J Infect Dis 1977;136:suppl S31-5.
127. Goldschneider I, Lepow ML, Gotschlich EC et al. *Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human infants.* J Infect Dis 1973;128:769-76.
111. De Moraes JC, Perkins BA, Camargo MC et coll. *Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil.* Lancet 1992;340:1074-78.
112. Noronha CP, Struchiner CJ, Halloran ME. *Assessment of the direct effectiveness of BC meningococcal vaccine in Rio de Janeiro, Brazil: a case-control study.* Int J Epidemiol 1995;24:1050-57.
113. Sierra GV, Campa HC, Varcacel NM et coll. *Vaccine against group B **Neisseria meningitidis**: protection trial and mass vaccination results in Cuba.* NIPH Ann 1991;14:195-207; discussion 208-10.
114. Boslego J, García J, Cruz C et coll. *Chilean National Committee for Meningococcal Disease. Efficacy, safety, and immunogenicity of a meningococcal group B (15:P1.3) outer membrane protein vaccine in Iquique, Chile.* Vaccine 1995;13:821-29.
115. Gheesling LL, Carlone GM, Pais LB et coll. *Multicenter comparison of **Neisseria meningitidis** serogroup C anti-capsular polysaccharide antibody levels measured by a standardized enzyme-linked immunosorbent assay.* J Clin Microbiol 1994;32:1475-82.
116. Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti DE et coll. *The Multilaboratory Study Group. Standardization and a multilaboratory comparison of **Neisseria meningitidis** serogroup A and C serum bactericidal assays.* Clin Diagn Lab Immunol 1997;4:156-67.
117. Peltola H. *Meningococcal vaccines. Current status and future possibilities.* Drugs 1998;55:347-66.
118. Maslanka SE, Tappero JW, Plikaytis BD et coll. *Age-dependent **Neisseria meningitidis** serogroup C class-specific antibody concentrations and bactericidal titers in sera from young children from Montana immunized with a licensed polysaccharide vaccine.* Infect Immun 1998;66:2453-59.
119. Granoff DM, Maslanka SE, Carlone et coll. *A modified enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of antibody responses to meningococcal C polysaccharide that correlate with bactericidal responses.* Clin Diagn Lab Immunol 1998;5:479-85.
120. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I et coll. *Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines administered during the first six years of life: prospects for routine immunization of infants and children.* J Infect Dis 1979;140:690-97.
121. Peltola H, Käyhty H, Kuronen T et coll. *Meningococcus group A vaccine in children three months to five years of age. Adverse reactions and immunogenicity related to endotoxin content and molecular weight of the polysaccharide.* J Pediatr 1978;92:818-22.
122. Käyhty H, Karanko V, Peltola H et coll. *Serum antibodies to capsular polysaccharide vaccine of group A **Neisseria meningitidis** followed for three years in infants and children.* J Infect Dis 1980;142:861-68.
123. Lepow ML, Goldschneider I, Gold R et coll. *Persistence of antibody following immunization of children with groups A and C meningococcal polysaccharide vaccines.* Pediatrics 1977;60:673-80.
124. Ceesay SJ, Allen SJ, Menon A et coll. *Decline in meningococcal antibody levels in African children 5 years after vaccination and the lack of an effect of booster immunization.* J Infect Dis 1993;167:1212-16.
125. Zangwill KM, Stout RW, Carlone GM et coll. *Duration of antibody response after meningococcal polysaccharide vaccination in US Air Force personnel.* J Infect Dis 1994;169:847-52.
126. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I et coll. *Immune response of human infants to polysaccharide vaccines of group A and C **Neisseria meningitidis**.* J Infect Dis 1977;136:suppl S31-5.
127. Goldschneider I, Lepow ML, Gotschlich EC et coll. *Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human infants.* J Infect Dis 1973;128:769-76.

128. Goldschneider I, Lepow ML, Gotschlich EC. Immunogenicity of the group A and group C meningococcal polysaccharides in children. *J Infect Dis* 1972;125:509-19.
129. Borrow R, Richmond P, Kaczmarek EB et al. Meningococcal serogroup C-specific IgG antibody responses and serum bactericidal titres in children following vaccination with a meningococcal A/C polysaccharide vaccine. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000;28:79-85.
130. Mitchell LA, Ochnio JJ, Glover C et al. Analysis of meningococcal serogroup C-specific antibody levels in British Columbian children and adolescents. *J Infect Dis* 1996;173:1009-13.
131. Espin Rios I, Garcia-Fulgueiras A, Navarro Alonso JA et al. Seroconversion and duration of immunity after vaccination against group C meningococcal infection in young children. *Vaccine* 2000;18:2656-60.
132. Armand J, Arminjon F, Mynard MC et al. Tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine groups A, C, Y, W 135: clinical and serological evaluation. *J Biol Stand* 1982;10:335-39.
133. Ambrosch F, Wiedermann G, Crooy P et al. Immunogenicity and side-effects of a new tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. *Bull WHO* 1983;61:317-23.
134. Artenstein MS, Brandt BL. Immunologic hyporesponsiveness in man to group C meningococcal polysaccharide. *J Immunol* 1975;115:5-7.
135. Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB et al. Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. *J Infect Dis* 1998;178:870-74.
136. Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2000;181:761-64.
137. Borrow R, Richmond P, Kaczmarek EB et al. Meningococcal C conjugate vaccine overcomes immunological hyporesponsiveness induced by meningococcal A/C polysaccharide vaccine in UK students. San Francisco, California: American Society for Microbiology, 1999:362.
138. MacLennan J, Obaro S, Deeks J et al. Immunologic memory 5 years after meningococcal A/C conjugate vaccination in infancy. *J Infect Dis* 2001;183:97-104.
139. Borrow R, Joseph H, Andrews N et al. Reduced antibody response to revaccination with meningococcal serogroup A polysaccharide vaccine in adults. *Vaccine* 2000;19:1129-32.
140. Campagne G, Garba A, Fabre P et al. Safety and immunogenicity of three doses of a *Neisseria meningitidis* A + C diphtheria conjugate vaccine in infants from Niger. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:144-50.
141. Chapter 23. Meningococcal. [Replacement chapter]. In: Salisbury DM, Begg NT, eds. *Immunisation against infectious disease*. London: Department of Health, 1996.
142. Zhang Q, Choo S, Everard J et al. Mucosal immune responses to meningococcal group C conjugate and group A and C polysaccharide vaccines in adolescents. *Infect Immun* 2000;68:2692-97.
143. Borrow R, Southern J, Andrews N et al. Comparison of antibody kinetics following meningococcal serogroup C conjugate vaccine between healthy adults previously vaccinated with meningococcal A/C polysaccharide vaccine and vaccine-naïve controls. *Vaccine* 2001;19:3043-50.
144. Richmond P, Borrow R, Findlow J et al. Evaluation of De-O-acetylated meningococcal C polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in infancy: reactogenicity, immunogenicity, immunologic priming, and bactericidal activity against O-acetylated and De-O-acetylated serogroup C strains. *Infect Immun* 2001;69:2378-82.
128. Goldschneider I, Lepow ML, Gotschlich EC. Immunogenicity of the group A and group C meningococcal polysaccharides in children. *J Infect Dis* 1972;125:509-19.
129. Borrow R, Richmond P, Kaczmarek EB et coll. Meningococcal serogroup C-specific IgG antibody responses and serum bactericidal titres in children following vaccination with a meningococcal A/C polysaccharide vaccine. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000;28:79-85.
130. Mitchell LA, Ochnio JJ, Glover C et coll. Analysis of meningococcal serogroup C-specific antibody levels in British Columbian children and adolescents. *J Infect Dis* 1996;173:1009-13.
131. Espin Rios I, Garcia-Fulgueiras A, Navarro Alonso JA et coll. Seroconversion and duration of immunity after vaccination against group C meningococcal infection in young children. *Vaccine* 2000;18:2656-60.
132. Armand J, Arminjon F, Mynard MC et coll. Tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine groups A, C, Y, W 135: clinical and serological evaluation. *J Biol Stand* 1982;10:335-39.
133. Ambrosch F, Wiedermann G, Crooy P et coll. Immunogenicity and side-effects of a new tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. *Bull WHO* 1983;61:317-23.
134. Artenstein MS, Brandt BL. Immunologic hyporesponsiveness in man to group C meningococcal polysaccharide. *J Immunol* 1975;115:5-7.
135. Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB et coll. Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. *J Infect Dis* 1998;178:870-74.
136. Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R et coll. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2000;181:761-64.
137. Borrow R, Richmond P, Kaczmarek EB et coll. Meningococcal C conjugate vaccine overcomes immunological hyporesponsiveness induced by meningococcal A/C polysaccharide vaccine in UK students. San Francisco, California: American Society for Microbiology, 1999:362.
138. MacLennan J, Obaro S, Deeks J et coll. Immunologic memory 5 years after meningococcal A/C conjugate vaccination in infancy. *J Infect Dis* 2001;183:97-104.
139. Borrow R, Joseph H, Andrews N et coll. Reduced antibody response to revaccination with meningococcal serogroup A polysaccharide vaccine in adults. *Vaccine* 2000;19:1129-32.
140. Campagne G, Garba A, Fabre P et coll. Safety and immunogenicity of three doses of a *Neisseria meningitidis* A + C diphtheria conjugate vaccine in infants from Niger. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:144-50.
141. Chapter 23. Meningococcal. [Chapitre de remplacement]. Dans : Salisbury DM, Begg NT, eds. *Immunisation against infectious disease*. Londres : Department of Health, 1996.
142. Zhang Q, Choo S, Everard J et coll. Mucosal immune responses to meningococcal group C conjugate and group A and C polysaccharide vaccines in adolescents. *Infect Immun* 2000;68:2692-97.
143. Borrow R, Southern J, Andrews N et coll. Comparison of antibody kinetics following meningococcal serogroup C conjugate vaccine between healthy adults previously vaccinated with meningococcal A/C polysaccharide vaccine and vaccine-naïve controls. *Vaccine* 2001;19:3043-50.
144. Richmond P, Borrow R, Findlow J et coll. Evaluation of De-O-acetylated meningococcal C polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in infancy: reactogenicity, immunogenicity, immunologic priming, and bactericidal activity against O-acetylated and De-O-acetylated serogroup C strains. *Infect Immun* 2001;69:2378-82.

145. Richmond P, Borrow R, Miller E et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis* 1999;179:1569-672.
146. Heath PT, DeMenzes C, Moxon R et al. Antibody responses to *Neisseria meningitidis* group C conjugate vaccine in children with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dis Child* 2001;84:A62.
147. Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG et al. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1970;282:417-20.
148. Gold R, Artenstein MS. Meningococcal infections. 2. Field trial of group C meningococcal polysaccharide vaccine in 1969-70. *Bull WHO* 1971;45:279-82.
149. Biselli R, Casapello I, D'Amelio R et al. Antibody response to meningococcal polysaccharides A and C in patients with complement defects. *Scand J Immunol* 1993;37:644-50.
150. Taunay AE, de Glavao PA, de Morais JA et al. Disease prevention by meningococcal serogroup C polysaccharide vaccines in preschool children: results after 11 months in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Res* 1974;8:429.
151. Amato Neto V, Finger H, Gotschlich EC et al. Serologic response to serogroup C meningococcal vaccine in Brazilian preschool children. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1974;16:149-53.
152. Pinner RW, Onyango F, Perkins BA et al. The Kenya/Centers for Disease Control Meningitis Study Group. Epidemic meningococcal disease in Nairobi, Kenya, 1989. *J Infect Dis* 1992;166:359-64.
153. Reingold AL, Broome CV, Hightower AW et al. Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide A vaccine. *Lancet* 1985;2:114-18.
154. Salisbury DM. The introduction of group C conjugate meningococcal vaccine into the UK. In: Pollard AJ, Maiden MC eds. *Meningococcal vaccines*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2001.
155. Statistics Canada. *Annual demographic statistics, 1999*. Ottawa: Statistics Canada, 1999.
156. Slack M, Thwaites R, Schapira D et al. The immune response of premature infants to DTaP-Hib and Men C vaccines. *Arch Dis Child* 2001;84:A63.
157. Hastings L, Stuart J, Andrews N et al. A retrospective survey of clusters of meningococcal disease in England and Wales, 1993 to 1995: estimated risks of further cases in household and educational settings. *CDR Rev* 1997;7:R195-200.
158. De Wals P, Hertoghe L, Borlee-Grimee I et al. Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts. *J Infect* 1981;3:53-61.
159. Meningococcal Disease Surveillance Group. Meningococcal disease. Secondary attack rate and chemoprophylaxis in the United States, 1974. *JAMA* 1976;235:261-65.
160. Pugsley MP, Dworzack DL, Horowitz EA et al. Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of nasopharyngeal carriers of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 1987;156:211-13.
161. Gaunt PN, Lambert BE. Single dose ciprofloxacin for the eradication of pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:489-96.
162. Pugsley MP, Dworzack DL, Roccaforte JS et al. An open study of the efficacy of a single dose of ciprofloxacin in eliminating the chronic nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 1988;157:852-53.
163. Renkonen OV, Sivonen A, Visakorpi R. Effect of ciprofloxacin on carrier rate of *Neisseria meningitidis* in army recruits in Finland. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:962-63.
145. Richmond P, Borrow R, Miller E et coll. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis* 1999;179:1569-672.
146. Heath PT, DeMenzes C, Moxon R et coll. Antibody responses to *Neisseria meningitidis* group C conjugate vaccine in children with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dis Child* 2001;84:A62.
147. Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG et coll. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1970;282:417-20.
148. Gold R, Artenstein MS. Meningococcal infections. 2. Field trial of group C meningococcal polysaccharide vaccine in 1969-70. *Bull WHO* 1971;45:279-82.
149. Biselli R, Casapello I, D'Amelio R et coll. Antibody response to meningococcal polysaccharides A and C in patients with complement defects. *Scand J Immunol* 1993;37:644-50.
150. Taunay AE, de Glavao PA, de Morais JA et coll. Disease prevention by meningococcal serogroup C polysaccharide vaccines in preschool children: results after 11 months in Sao Paulo, Brazil. *Pediatr Res* 1974;8:429.
151. Amato Neto V, Finger H, Gotschlich EC et coll. Serologic response to serogroup C meningococcal vaccine in Brazilian preschool children. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1974;16:149-53.
152. Pinner RW, Onyango F, Perkins BA et coll. The Kenya/Centers for Disease Control (CDC) Meningitis Study Group. Epidemic meningococcal disease in Nairobi, Kenya, 1989. *J Infect Dis* 1992;166:359-64.
153. Reingold AL, Broome CV, Hightower AW et coll. Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide A vaccine. *Lancet* 1985;2:114-18.
154. Salisbury DM. The introduction of group C conjugate meningococcal vaccine into the UK. Dans : Pollard AJ, Maiden MC eds. *Meningococcal vaccines*. Totowa, New Jersey : Humana Press, 2001.
155. Statistique Canada. *Statistiques démographiques annuelles*. Ottawa : Statistique Canada. 1999.
156. Slack M, Thwaites R, Schapira D et coll. The immune response of premature infants to DTaP-Hib and Men C vaccines. *Arch Dis Child* 2001;84:A63.
157. Hastings L, Stuart J, Andrews N et coll. A retrospective survey of clusters of meningococcal disease in England and Wales, 1993 to 1995: estimated risks of further cases in household and educational settings. *CDR Rev* 1997;7:R195-200.
158. De Wals P, Hertoghe L, Borlee-Grimee I et coll. Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts. *J Infect* 1981;3:53-61.
159. Meningococcal Disease Surveillance Group. Meningococcal disease. Secondary attack rate and chemoprophylaxis in the United States, 1974. *JAMA* 1976;235:261-65.
160. Pugsley MP, Dworzack DL, Horowitz EA et coll. Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of nasopharyngeal carriers of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 1987;156:211-13.
161. Gaunt PN, Lambert BE. Single dose ciprofloxacin for the eradication of pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 1988;21:489-96.
162. Pugsley MP, Dworzack DL, Roccaforte JS et coll. An open study of the efficacy of a single dose of ciprofloxacin in eliminating the chronic nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 1988;157:852-53.
163. Renkonen OV, Sivonen A, Visakorpi R. Effect of ciprofloxacin on carrier rate of *Neisseria meningitidis* in army recruits in Finland. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:962-63.

164. Dworzack DL, Sanders CC, Horowitz EA et al. Evaluation of single-dose ciprofloxacin in the eradication of *Neisseria meningitidis* from nasopharyngeal carriers. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1740-41.
165. Gaunt PN. Ciprofloxacin vs ceftriaxone for eradication of meningococcal carriage. *Lancet* 1988;2:218-19.
166. Schwartz B, Al-Tobaiqi A, Al-Ruwais A et al. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1988;1:1239-42.
167. Schwartz B. Chemoprophylaxis for bacterial infections: principles of and application to meningococcal infections. *Rev Infect Dis* 1991;13(Suppl 2):S170-73.
168. Judson FN, Ehret JM. Single-dose ceftriaxone to eradicate pharyngeal *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1984;2:1462-63.
169. Cooke RP, Riordan T, Jones DM et al. Secondary cases of meningococcal infection among close family and household contacts in England and Wales, 1984-87. *Br Med J* 1989;298:555-58.
170. Stroffolini T, Rosmini F, Curiano CM. A one year survey of meningococcal disease in Italy. *Eur J Epidemiol* 1987;3:399-403.
171. Olivares R, Hubert B. Clusters of meningococcal disease in France (1987-1988). *Eur J Epidemiol* 1992;8:737-42.
172. Scholten RJ, Bijlmer HA, Dankert J et al. Secondary cases of meningococcal disease in the Netherlands, 1989- 1990; a reappraisal of chemoprophylaxis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:1505-08.
173. Almog R, Block C, Gdalevich M et al. First recorded outbreaks of meningococcal disease in the Israel Defence Force: three clusters due to serogroup C and the emergence of resistance to rifampicin. *Infection* 1994;22:69-71.
174. Samuelsson S, Hansen ET, Osler M et al. Prevention of secondary cases of meningococcal disease in Denmark. *Epidemiol Infect* 2000;124:433-40.
175. Dawson SJ, Fey RE, McNulty CA. Meningococcal disease in siblings caused by rifampicin sensitive and rifampicin resistant strains. *Commun Dis Public Health* 1999;2:215-16.
176. Greenwood BM, Hassan-King M, Whittle HC. Prevention of secondary cases of meningococcal disease in household contacts by vaccination. *Br Med J* 1978;1:1317-19.
177. PHLS Meningococcal Infections Working Group and Public Health Medicine Environmental Group. Control of meningococcal disease: guidance for consultants in communicable disease control. *CDR Rev* 1995;5:R189-95.
178. Densen P. Complement deficiencies and meningococcal disease. *Clin Exp Immunol* 1991;86(Suppl 1):57-62.
179. Ross SC, Densen P. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:243-73.
180. D'Amelio R, Agostoni A, Biselli R et al. Complement deficiency and antibody profile in survivors of meningococcal meningitis due to common serogroups in Italy. *Scand J Immunol* 1992;35:589-95.
181. Nicholson A, Lepow I. Host defense against *Neisseria meningitidis* requires a complement-dependent bactericidal activity. *Science* 1979;205:298-99.
182. Neal KR, Nguyen-Van-Tam J, Monk P et al. Invasive meningococcal disease among university undergraduates: association with universities providing relatively large amounts of catered hall accommodation. *Epidemiol Infect* 1999;122:351-57.
183. Clusters of meningococcal disease in university students. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 1997;7:393,396.
184. Barker RM, Shakespeare RM, Mortimore AJ et al. Practical guidelines for responding to an outbreak of meningococcal disease
164. Dworzack DL, Sanders CC, Horowitz EA et coll. Evaluation of single-dose ciprofloxacin in the eradication of *Neisseria meningitidis* from nasopharyngeal carriers. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1740-41.
165. Gaunt PN. Ciprofloxacin vs ceftriaxone for eradication of meningococcal carriage. *Lancet* 1988;2:218-19.
166. Schwartz B, Al-Tobaiqi A, Al-Ruwais A et coll. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1988;1:1239-42.
167. Schwartz B. Chemoprophylaxis for bacterial infections: principles of and application to meningococcal infections. *Rev Infect Dis* 1991;13(Suppl 2):S170-73.
168. Judson FN, Ehret JM. Single-dose ceftriaxone to eradicate pharyngeal *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1984;2:1462-63.
169. Cooke RP, Riordan T, Jones DM et coll. Secondary cases of meningococcal infection among close family and household contacts in England and Wales, 1984-87. *Br Med J* 1989;298:555-58.
170. Stroffolini T, Rosmini F, Curiano CM. A one year survey of meningococcal disease in Italy. *Eur J Epidemiol* 1987;3:399-403.
171. Olivares R, Hubert B. Clusters of meningococcal disease in France (1987-1988). *Eur J Epidemiol* 1992;8:737-42.
172. Scholten RJ, Bijlmer HA, Dankert J et coll. Secondary cases of meningococcal disease in the Netherlands, 1989- 1990; a reappraisal of chemoprophylaxis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137:1505-08.
173. Almog R, Block C, Gdalevich M et coll. First recorded outbreaks of meningococcal disease in the Israel Defence Force: three clusters due to serogroup C and the emergence of resistance to rifampicin. *Infection* 1994;22:69-71.
174. Samuelsson S, Hansen ET, Osler M et coll. Prevention of secondary cases of meningococcal disease in Denmark. *Epidemiol Infect* 2000;124:433-40.
175. Dawson SJ, Fey RE, McNulty CA. Meningococcal disease in siblings caused by rifampicin sensitive and rifampicin resistant strains. *Commun Dis Public Health* 1999;2:215-16.
176. Greenwood BM, Hassan-King M, Whittle HC. Prevention of secondary cases of meningococcal disease in household contacts by vaccination. *Br Med J* 1978;1:1317-19.
177. PHLS Meningococcal Infections Working Group and Public Health Medicine Environmental Group. Control of meningococcal disease: guidance for consultants in communicable disease control. *CDR Rev* 1995;5:R189-95.
178. Densen P. Complement deficiencies and meningococcal disease. *Clin Exp Immunol* 1991;86(Suppl 1):57-62.
179. Ross SC, Densen P. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine (Baltimore)* 1984;63:243-73.
180. D'Amelio R, Agostoni A, Biselli R et coll. Complement deficiency and antibody profile in survivors of meningococcal meningitis due to common serogroups in Italy. *Scand J Immunol* 1992;35:589-95.
181. Nicholson A, Lepow I. Host defense against *Neisseria meningitidis* requires a complement-dependent bactericidal activity. *Science* 1979;205:298-99.
182. Neal KR, Nguyen-Van-Tam J, Monk P et coll. Invasive meningococcal disease among university undergraduates: association with universities providing relatively large amounts of catered hall accommodation. *Epidemiol Infect* 1999;122:351-57.
183. Clusters of meningococcal disease in university students. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 1997;7:393,396.
184. Barker RM, Shakespeare RM, Mortimore AJ et coll. Practical guidelines for responding to an outbreak of meningococcal disease among university stu-

- among university students based on experience in Southampton. *Commun Dis Public Health* 1999;2:68-73.
185. Ferson M, Young L, Hansen G et al. Unusual cluster of mild invasive serogroup C meningococcal infection in a university college. *Commun Dis Intell* 1999;23:261-64.
186. Neal KR, Nguyen-Van-Tam JS, Jeffrey N et al. Changing carriage rate of *Neisseria meningitidis* among university students during the first week of term: cross sectional study. *BMJ* 2000;320:846-49.
187. Paneth N, Kort EJ, Jurczak D et al. Predictors of vaccination rates during a mass meningococcal vaccination program on a college campus. *J Am Coll Health* 2000;49:7-11.
188. Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 1997;46:1-42.
189. Abramson JS, Spika JS. Persistence of *Neisseria meningitidis* in the upper respiratory tract after intravenous antibiotic therapy for systemic meningococcal disease. *J Infect Dis* 1985;151:370-71.
190. Gilmore A, Stuart J, Andrews N. Risk of secondary meningococcal disease in health-care workers. *Lancet* 2000;356:1654-55.
191. CDC. Laboratory-acquired meningococemia — California and Massachusetts. *MMWR* 1991;40:46-7,55.
192. MacLennan JM, Deeks JJ, Obaro S et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccination in infancy induces persistent immunological memory. In: Nassif X, ed. *Eleventh international pathogenic Neisseria conference, Nice, France*. EDK, Paris 1998:151.
193. Richmond PC, Borrow R, Clark S et al. Meningococcal C conjugate vaccines are immunogenic and prime for memory after a single dose in toddlers. San Francisco, California: American Society for Microbiology, 1999:362.
194. Mäkelä PH, Peltola H, Käyhty H et al. Polysaccharide vaccines of group A *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type b: a field trial in Finland. *J Infect Dis* 1977;136:suppl S43-50.
195. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I et al. Clinical evaluation of group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines in infants. *J Clin Invest* 1975;56:1536-47.
196. Peltola H, Mäkelä H, Käyhty H et al. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. *N Engl J Med* 1977;297:686-91.
197. Lepow ML, Beeler J, Randolph M et al. Reactogenicity and immunogenicity of a quadrivalent combined meningococcal polysaccharide vaccine in children. *J Infect Dis* 1986;154:1033-36.
198. Scheifele DW, Bjornson G, Boraston S. Local adverse effects of meningococcal vaccine. *Can Med Assoc J* 1994;150:14-5.
199. Peltola H, Mäkelä PH, Elo O et al. Vaccination against meningococcal group A disease in Finland 1974-75. *Scand J Infect Dis* 1976;8:169-74.
200. Hankins WA, Gwaltney JM Jr, Hendley JO et al. Clinical and serological evaluation of a meningococcal polysaccharide vaccine groups A, C, Y, and W135. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982;169:54-7.
201. Roberts JS, Bryett KA. Incidence of reactions to meningococcal A&C vaccine among U.K. schoolchildren. *Public Health* 1988;102:471-76.
202. Yergeau A, Alain L, Pless R et al. Adverse events temporally associated with meningococcal vaccines. *Can Med Assoc J* 1996;154:503-07.
203. McCormick JB, Gusmao HH, Nakamura S et al. Antibody response to serogroup A and C meningococcal polysaccharide vaccines in infants born of mothers vaccinated during pregnancy. *J Clin Invest* 1980;65:1141-44.
- dents based on experience in Southampton. *Commun Dis Public Health* 1999;2:68-73.
185. Ferson M, Young L, Hansen G et coll. Unusual cluster of mild invasive serogroup C meningococcal infection in a university college. *Commun Dis Intell* 1999;23:261-64.
186. Neal KR, Nguyen-Van-Tam JS, Jeffrey N et coll. Changing carriage rate of *Neisseria meningitidis* among university students during the first week of term: cross sectional study. *BMJ* 2000;320:846-49.
187. Paneth N, Kort EJ, Jurczak D et coll. Predictors of vaccination rates during a mass meningococcal vaccination program on a college campus. *J Am Coll Health* 2000;49:7-11.
188. Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 1997;46:1-42.
189. Abramson JS, Spika JS. Persistence of *Neisseria meningitidis* in the upper respiratory tract after intravenous antibiotic therapy for systemic meningococcal disease. *J Infect Dis* 1985;151:370-71.
190. Gilmore A, Stuart J, Andrews N. Risk of secondary meningococcal disease in health-care workers. *Lancet* 2000;356:1654-55.
191. CDC. Laboratory-acquired meningococemia – California and Massachusetts. *MMWR* 1991;40:46-7,55.
192. MacLennan JM, Deeks JJ, Obaro S et coll. Meningococcal serogroup C conjugate vaccination in infancy induces persistent immunological memory. Dans : Nassif X, éd. *Eleventh international pathogenic Neisseria conference; Nice, France*. EDK, Paris 1998:151.
193. Richmond PC, Borrow R, Clark S et coll. Meningococcal C conjugate vaccines are immunogenic and prime for memory after a single dose in toddlers. San Francisco, Californie : American Society for Microbiology, 1999:362.
194. Mäkelä PH, Peltola H, Käyhty H et coll. Polysaccharide vaccines of group A *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* type b: a field trial in Finland. *J Infect Dis* 1977;136:suppl S43-50.
195. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I et coll. Clinical evaluation of group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines in infants. *J Clin Invest* 1975;56:1536-47.
196. Peltola H, Mäkelä H, Käyhty H et coll. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. *N Engl J Med* 1977;297:686-91.
197. Lepow ML, Beeler J, Randolph M et coll. Reactogenicity and immunogenicity of a quadrivalent combined meningococcal polysaccharide vaccine in children. *J Infect Dis* 1986;154:1033-36.
198. Scheifele DW, Bjornson G, Boraston S. Local adverse effects of meningococcal vaccine. *Can Med Assoc J* 1994;150:14-5.
199. Peltola H, Mäkelä PH, Elo O et coll. Vaccination against meningococcal group A disease in Finland 1974-75. *Scand J Infect Dis* 1976;8:169-74.
200. Hankins WA, Gwaltney JM Jr, Hendley JO et coll. Clinical and serological evaluation of a meningococcal polysaccharide vaccine groups A, C, Y, and W135. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982;169:54-7.
201. Roberts JS, Bryett KA. Incidence of reactions to meningococcal A&C vaccine among U.K. schoolchildren. *Public Health* 1988;102:471-76.
202. Yergeau A, Alain L, Pless R et coll. Adverse events temporally associated with meningococcal vaccines. *Can Med Assoc J* 1996;154:503-07.
203. McCormick JB, Gusmao HH, Nakamura S et coll. Antibody response to serogroup A and C meningococcal polysaccharide vaccines in infants born of mothers vaccinated during pregnancy. *J Clin Invest* 1980;65:1141-44.

204. Letson GW, Little JR, Ottman J et al. *Meningococcal vaccine in pregnancy: an assessment of infant risk*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:261-63.
205. De Andrade Carvalho A, Giampaglia CM, Kimura H et al. *Maternal and infant antibody response to meningococcal vaccination in pregnancy*. *Lancet* 1977;2:809-11.
206. *Menjugate™: summary of product characteristics, December 2000*. UK Marketing Authorization Number (2000) PL/13767/0014.
207. Maclennan J. *Meningococcal group C conjugate vaccines*. *Arch Dis Child* 2001;84:383-86.
208. Maiden MC, Spratt BG. *Meningococcal conjugate vaccines: new opportunities and new challenges*. *Lancet* 1999;354:615-16.

204. Letson GW, Little JR, Ottman J et coll. *Meningococcal vaccine in pregnancy: an assessment of infant risk*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:261-63.
205. De Andrade Carvalho A, Giampaglia CM, Kimura H et coll. *Maternal and infant antibody response to meningococcal vaccination in pregnancy*. *Lancet* 1977;2:809-11.
206. *Menjugate™: summary of product characteristics, December 2000*. Numéro d'autorisation de commercialisation du R.-U. (2000) PL/13767/0014.
207. Maclennan J. *Meningococcal group C conjugate vaccines*. *Arch Dis Child* 2001;84:383-86.
208. Maiden MC, Spratt BG. *Meningococcal conjugate vaccines: new opportunities and new challenges*. *Lancet* 1999;354:615-16.

Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health.

Health Canada

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. Health Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Eleanor Paulson
Editor-in-Chief
(613) 957-1788

Rachel Geitzler
Editor
(613) 952-3299

Nicole Beaudoin
Assistant Editor
(613) 957-0841

Francine Boucher
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the:
Editor
Population and Public Health Branch
Scientific Publication and Multimedia Services
Tunney's Pasture, A.L. 0602C2
Ottawa, Ontario K1A 0L2

To subscribe to this publication, please contact:
Canadian Medical Association
Member Service Centre
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 or (888) 855-2555
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: \$96 (plus applicable taxes) in Canada; \$126 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at <<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat/ccdr>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2001

Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.

Santé Canada

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. Santé Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Eleanor Paulson
Rédactrice en chef
(613) 957-1788

Rachel Geitzler
Rédactrice
(613) 952-3299

Nicole Beaudoin
Rédactrice adjointe
(613) 957-0841

Francine Boucher
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à :
Rédactrice
Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Services de publication scientifique et de production multimédia, pré Tunney, I.A. 0602C2
Ottawa (Ontario) K1A 0L2.

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :
Association médicale canadienne
Centre des services aux membres
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 ou (888) 855-2555
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 96 \$ (et frais connexes) au Canada; 126 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <<http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/lcdc/publicat/ccdr>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 40064383

© Ministre de la Santé 2001