

An Advisory Committee Statement (ACS)**National Advisory Committee on Immunization (NACI)^{††}****STATEMENT ON CONJUGATE MENINGOCOCCAL VACCINE FOR SEROGROUPS A, C, Y AND W135****Preamble**

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) provides the Public Health Agency of Canada with ongoing and timely medical, scientific and public health advice relating to immunization. The Public Health Agency of 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. People administering 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 manufacturer(s) of the vaccine(s). Manufacturer(s) have sought approval of the vaccine(s) and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of the Public Health Agency of Canada's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.

Introduction

MenactraTM is a quadrivalent protein-polysaccharide conjugate vaccine produced by sanofi pasteur limited that provides protection against meningococcal serogroups A, C, Y and W135. It was approved for use in Canada for persons 2 to 55 years of age in May 2006. The polysaccharide of each meningococcal serogroup in MenactraTM is individually conjugated to a diphtheria toxoid protein carrier. One dose of 0.5 mL contains 4 µg of each of the polysaccharides for serogroups A, C, Y and W135 along with a total of 48 µg of diphtheria toxoid protein carrier.

The serogroup coverage provided by MenactraTM is the same as that of Menomune[®], the currently available quadrivalent polysaccharide meningococcal product, which is also produced by sanofi pasteur. In addition, there are three monovalent meningococcal C conjugate products currently available in Canada: Menjugate[®] (Novartis Vaccines), NeisVac-CTM (GlaxoSmithkline), and MeningitecTM (Wyeth Canada).

***Members:** Dr. M. Naus (Chairperson), Dr. S. Deeks (Executive Secretary), Dr. K. Laupland, Dr. S. Dobson, Dr. B. Duval, Dr. J. Embree, Ms. A. Hanrahan, Dr. J. Langley, Dr. A. McGeer, Dr. S. McNeil, Dr. M.-N. Primeau, Dr. B. Tan, Dr. B. Warshawsky.

Liaison Representatives: Ms. S. Callery (CHICA), Dr. J. Carsley (CPHA), Dr. J. Smith (CDC), Dr. D. Money (SOGC), Ms. E. Holmes (CNCI), Dr. B. Larke (CCMOH), Dr. B. Law (ACCA), Dr. M. Salvadori (CPS), Dr. S. Rechner (CFPC), Dr. J. Salzman (CATMAT), Dr. D. Scheifele (CAIRE), Dr. P. Orr (AMMI Canada).

Ex-Officio Representatives: Dr. H. Rode (BGTD), Dr. M. Lem (FNIHB), Dr. J. Anderson (DND).

^{††}This statement was prepared by Bryna Warshawsky, Philippe De Wals, Shelley Deeks and Christine Navarro; it was approved by NACI and the Public Health Agency of Canada.

Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)**Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)^{††}****DÉCLARATION SUR LE VACCIN CONJUGUÉ CONTRE LE MÉNINGOCOQUE, SÉROGROUPES A, C, Y ET W135****Préambule**

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) offre constamment à l'Agence de santé publique du Canada des conseils à jour liés à l'immunisation dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans la présente déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent les vaccins devraient 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 les fabricants de vaccins au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

Introduction

Menactra^{MC} est un vaccin quadrivalent conjugué fabriqué par sanofi pasteur Limited qui associe une protéine et un polysaccharide et qui confère une protection contre les sérogroupes A, C, Y et W135 du méningocoque. Son utilisation a été approuvée au Canada en mai 2006 pour les personnes de 2 à 55 ans. Le polysaccharide de chaque séro-groupe méningococcique inclus dans Menactra^{MC} est conjugué individuellement à une anatoxine diphtérique (vecteur protéique). Une dose de 0,5 mL contient 4 µg de chaque polysaccharide des sérogroupes A, C, Y et W135 ainsi que 48 µg, au total, d'anatoxine diphtérique.

Menactra^{MC} offre une protection contre les mêmes sérogroupes que Menomune^{MD}, vaccin polysaccharidique quadrivalent contre le méningocoque offert actuellement, qui est lui aussi fabriqué par sanofi pasteur. De plus, trois vaccins conjugués monovalents contre le méningocoque du groupe C sont actuellement autorisés au Canada : Menjugate^{MD} (Vaccins Novartis), NeisVac-C^{MC} (GlaxoSmithkline) et Meningitec^{MC} (Wyeth Canada).

***Membres :** D^{re} M. Naus (présidente), D^{re} S. Deeks (secrétaire générale), D^r K. Laupland, D^r S. Dobson, D^r B. Duval, D^{re} J. Embree, Mme A. Hanrahan, D^{re} J. Langley, D^{re} A. McGeer, D^{re} S. McNeil, D^{re} M.-N. Primeau, D^r B. Tan, D^{re} B. Warshawsky.

Agents de liaison : Mme S. Callery (CHICA), D^r J. Carsley (ACSP), D^r J. Smith (CDC), D^{re} D. Money (SOGC), Mme E. Holmes (CNCI), D^r B. Larke (CMCH), D^{re} B. Law (CCEC), D^{re} M. Salvadori (SCP), D^{re} S. Rechner (CMFC), D^r J. Salzman (CCMTMW), D^r A. Scheifele (CAIRE), D^r P. Orr (AMMI Canada).

Représentants d'office : D^r H. Rode (DPBTG), D^r M. Lem (DGSPND), D^r J. Anderson (DDN).

^{††}La présente déclaration a été rédigée par Bryna Warshawsky, Philippe De Wals, Shelley Deeks et Christine Navarro; elle a été approuvée par le CCNI et l'Agence de santé publique du Canada.

As additional information on Menactra™ becomes available and the epidemiology of invasive meningococcal disease (IMD) changes, the recommendations in this statement will be reviewed.

Epidemiology of meningococcal disease in Canada

IMD is endemic in Canada. It has periods of increased activity occurring roughly every 10 to 15 years with no consistent pattern. IMD incidence varies considerably, different serogroups affecting different age groups and geographic locations at various times. 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 at ≤ 2.1 per 100,000 per year (range 0.5 to 2.1 per 100,000 per year).

Between 1995 and 2004, the overall Canadian incidence of IMD remained at or below 1.1 per 100,000 per year (range 0.6 to 1.1 per 100,000 per year). Overall, the average annual incidence rate is highest among children < 1 year of age (9.2 per 100,000) and then declines as age increases, except for a smaller peak in the 15 to 19 year age group (2.0 per 100,000). An average of 244 cases of meningococcal disease have been reported annually. Disease occurs year round, but there is seasonal variation with the majority of cases occurring in the winter months. Of the 2,437 cases reported between 1995 and 2004, infants < 1 year of age, who make up approximately 1% of the Canadian population, accounted for 13% of cases (mean 32 cases per year). Children and adolescents aged 1 to 4 years, 5 to 9 years, 10 to 14 years and 15 to 19 years accounted for 15% (mean 37 cases per year), 5% (mean 13 cases per year), 6% (mean 13 cases per year) and 17% (mean 42 cases per year) respectively. Adults ≥ 20 years of age accounted for 43% of cases. The overall case fatality rate (CFR) for this period was 9%.

Of the small numbers of *Neisseria meningitidis* isolates characterized from 1971 to 1974, serogroups A and C were the most frequently identified. From 1975 to 1989 serogroup B predominated⁽¹⁾. In 1986 a new clone of serogroup C, serotype 2a characterized by multi-locus enzyme electrophoresis as electrophoretic type 15 (ET-15), was identified in Canada for the first time⁽²⁾. Since then, serogroups B and C have been responsible for most of the cases of endemic IMD in Canada. However, serogroup C isolates have almost exclusively been responsible for clusters or outbreaks in schools and communities. Sporadic cases of serogroup C are caused by a wide variety of strains, whereas clusters or outbreaks are generally caused by a single circulating strain. Figure 1 shows the annual incidence rate by serogroup for 1995-2004. The proportion of reported cases for which serogroup data are available has risen over time, from 60% in 1985 to 88% in 1992 and 94% in 2004. Table 1 summarizes the epidemiology of serogroups A, B, C, Y and W135 in Canada.

Les recommandations contenues dans la présente déclaration seront revues à la lumière des nouveaux renseignements sur Menactra^{MC} et des modifications de l'épidémiologie de la méningococcie invasive.

Épidémiologie de la méningococcie au Canada

Au Canada, la méningococcie invasive (MI) est endémique. Tous les 10 à 15 ans, environ, on note des périodes d'intensification de l'activité du méningocoque sans qu'aucune tendance ne puisse être dégagée. L'incidence de la MI varie considérablement, différents sérogroupes étant plus présents chez certains groupes d'âge et dans certaines régions géographiques selon les périodes. La dernière grande épidémie de méningococcie est survenue en 1940-1943 (séro-groupe A), l'incidence ayant atteint un sommet de presque 13 cas pour 100 000 habitants par année. Depuis, l'incidence globale de la maladie est demeurée $\leq 2,1$ cas pour 100 000 habitants par année (intervalle de 0,5 à 2,1).

Entre 1995 et 2004, l'incidence globale de la MI au Canada s'est maintenue à 1,1 ou moins pour 100 000 par année (intervalle de 0,6 à 1,1). Globalement, le taux d'incidence annuel moyen culminait chez les enfants de < 1 an (9,2 pour 100 000) et diminuait avec l'âge, exception faite d'un léger accroissement observé dans le groupe des 15 à 19 ans (2,0 pour 100 000). En moyenne, 244 cas de méningococcie ont été signalés chaque année. La maladie frappe tout au cours de l'année, mais on observe des variations saisonnières, la majorité des cas survenant en hiver. Sur les 2 437 cas déclarés entre 1995 et 2004, les enfants de < 1 an, qui comptent pour environ 1 % de la population canadienne, représentaient 13 % des cas (moyenne de 32 cas par année). Les enfants et les adolescents de 1 à 4 ans, de 5 à 9 ans, de 10 à 14 ans et de 15 à 19 ans représentaient respectivement 15 % (moyenne de 37 cas par année), 5 % (moyenne de 13 cas par année), 6 % (moyenne de 13 cas par année) et 17 % (moyenne de 42 cas par année) des cas. Quarante-trois pour cent des cas ont été enregistrés parmi les adultes de ≥ 20 ans. Le taux global de létalité durant cette période a été établi à 9 %.

Parmi le petit nombre d'isolats de *Neisseria meningitidis* qui ont été caractérisés de 1971 à 1974, les sérogroupes A et C ont été le plus fréquemment identifiés. De 1975 à 1989, le séro-groupe B a prédominé⁽¹⁾. En 1986, un nouveau clone du séro-groupe C, le sérotype 2a, caractérisé par électrophorèse enzymatique multilocus comme le type électrophorétique 15 (ET-15), a été identifié pour la première fois au Canada⁽²⁾. Depuis, la plupart des cas de MI endémiques au Canada ont été attribuables aux sérogroupes B et C. Toutefois, le séro-groupe C a été à l'origine de presque toutes les grappes et éclosions dans les écoles et dans les collectivités. Les infections sporadiques par le séro-groupe C sont causées par un grand nombre de souches différentes, alors que les grappes et les éclosions sont généralement provoquées par une seule souche en circulation. La figure 1 montre le taux d'incidence annuel par séro-groupe pour la période de 1995 à 2004. La proportion des cas signalés pour lesquels on possède des données sur le séro-groupe a augmenté avec le temps : de 60 % en 1985, elle est passée à 88 % en 1992 et à 94 % en 2004. Le tableau 1 présente un résumé de l'épidémiologie des sérogroupes A, B, C, Y et W135 au Canada.

Figure 1. Incidence rates of invasive meningococcal disease by serogroup and year, 1995-2004

Figure 1. Taux d'incidence de la méningococcie invasive par sérotype et année, 1995-2004

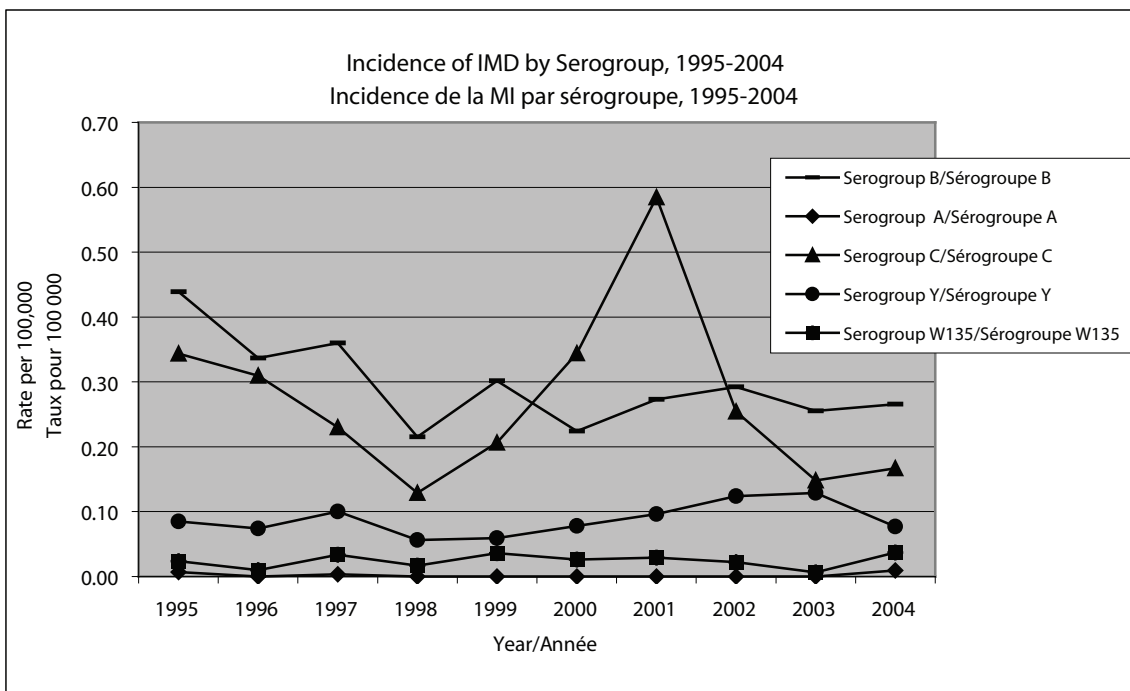


Table 1. Summary of the epidemiology of meningococcal disease in Canada between 1995 and 2004 by serogroup

Serogroup	Average annual number of cases (range)	Average annual rate	Median age	Case fatality rate	Comments
C	84 cases (47-182)	0.27/100,000	19 years	13%	Rates declining likely as a result of serogroup C conjugate vaccination programs
B	93 cases (65-129)	0.30/100,000	11 years	6%	Rates have been relatively stable over time
Y	28 cases (17-41)	0.09/100,000	45 years	7%	Rates have been relatively stable over time Older median age than most other serogroups
W135	9 cases (2-17)	0.03/100,000	19 years	8%	
A	0.5 cases (0-2)	0.002/100,000	41 years	No deaths reported	Mainly a risk for travellers to meningococcal-endemic areas

*Data related to serogroup unknown or not typeable not shown

Tableau 1. Résumé de l'épidémiologie de la méningococcie au Canada de 1995 à 2004, par sérotype

Sérotype	Nombre annuel moyen de cas (intervalle)	Taux annuel moyen	Âge médian	Taux de létalité	Commentaires
C	84 cas (47-182)	0,27/100 000	19 ans	13 %	Déclin des taux probablement attribuable aux programmes d'immunisation par le vaccin conjugué contre le sérotype C
B	93 cas (65-129)	0,30/100 000	11 ans	6 %	Taux relativement stables dans le temps
Y	28 cas (17-41)	0,09/100 000	45 ans	7 %	Taux relativement stables dans le temps Âge médian plus élevé qu'avec la plupart des autres sérotypes
W135	9 cas (2-17)	0,03/100 000	19 ans	8 %	
A	0,5 cas (0-2)	0,002/100 000	41 ans	Aucun décès signalé	Risque surtout pour les voyageurs qui se rendent dans une région où la méningococcie est endémique

*Données concernant les sérotypes inconnus ou non typables non incluses

Serogroup C epidemiology

From 1995 to 2004, there were an average of 84 serogroup C cases reported per year in Canada, with a peak incidence in 2001 of 0.58 per 100,000 population. The highest average annual incidence rates for serogroup C are seen among infants < 1 year of age (0.90 per 100,000) and adolescents 15 to 19 years of age (0.90 per 100,000). An annual average of 3.1 (range 1 to 8 cases) and 18.7 (range 6 to 40 cases) cases were reported for these age groups respectively.

The emergence of the serogroup C ET-15 clone was associated with localized outbreaks and periods of elevated activity during 1989-1993 and 2000-2001^(2,3). Recent data suggest that incidence rates of serogroup C are decreasing. This is expected as immunization programs are implemented. The average incidence rates for serogroup C disease during 1995-2001 and 2002-2004 were 0.31 per 100,000 and 0.19 per 100,000 respectively. However, as the epidemiology of IMD is unpredictable, more years of data are needed to determine whether this reduction will be sustained.

Serogroup B epidemiology

There has been less fluctuation in the incidence of serogroup B disease over time in Canada than serogroup C. From 1995 to 2004, an average of 93 serogroup B cases were reported per year, resulting in an average annual incidence of 0.30 per 100,000 population (range 0.21 to 0.44). Although children < 5 years of age constitute 5.9% of the total population, this age group accounts for the greatest proportion (43.5%) of serogroup B cases. Young children have the highest average annual incidence (per 100,000 population), with rates of 6.40 among infants < 1 year of age and 1.21 among children 1 to 4 years of age.

Serogroup Y epidemiology

The incidence of serogroup Y remained relatively stable in Canada between 1995 and 2004, at an average of 0.09 cases per 100,000 population. The average number of cases per year was 28. Serogroup Y disease has tended to affect older individuals (median 45 years of age).

Serogroup A and serogroup W135 epidemiology

Neither serogroup A nor serogroup W135 meningococcal disease is commonly reported in Canada. Between 1995 and 2004, there were a total of five cases of invasive serogroup A disease reported (range 0 to 2 cases per year) with an average incidence of 0.002 per 100,000 population. There were no deaths attributed to serogroup A disease. During the same period, a total of 90 cases of invasive serogroup W135 disease were reported with an average incidence of 0.03 per 100,000 population.

Serogroup A and W135 remain risks for travellers to meningococcal-endemic areas and to Mecca, Saudi Arabia, during the Hajj. The traditional endemic or hyperendemic areas of the world (the "meningitis belt") include the savannah areas of sub-Saharan Africa extending from Gambia and Senegal in the west to Ethiopia and Western Eritrea in the east.

The average annual risk of IMD was estimated in a study by De Wals et al⁽⁴⁾. Age- and serogroup-specific annual attack rates were derived from Public Health Agency of Canada surveillance data for the 1995-2001 period and adjusted for under-diagnosis, under-reporting and unknown serogroups. The estimated average annual risk vaccine preventable IMD risk in the period before the implementation of immunization programs against serogroup C was 5.7 per million, with serogroup-specific risks as follows: 3.9

Épidémiologie de la méningococcie de sérogroupe C

De 1995 à 2004, on a recensé en moyenne chaque année 84 cas de méningococcie de sérogroupe C au Canada. L'incidence a atteint un sommet en 2001, avec 0,58 cas pour 100 000 habitants. Les taux d'incidence annuels moyens les plus élevés pour le sérogroupe C ont été observés chez les enfants de < 1 an (0,90 pour 100 000) et les adolescents de 15 à 19 ans (0,90 pour 100 000). La moyenne annuelle a été établie respectivement à 3,1 (1 à 8 cas) et à 18,7 (6 à 40 cas) dans ces groupes d'âge.

L'émergence du clone ET-15 du sérogroupe C a été associée à des éclo-sions localisées et à des périodes d'activité intense durant les années 1989 à 1993 et 2000 à 2001^(2,3). Selon des données récentes, les taux d'incidence de la méningococcie de sérogroupe C seraient à la baisse, ce qui était prévisible en raison de la mise en œuvre de programmes d'immunisation. Les taux d'incidence moyens de la méningococcie de sérogroupe C durant les années 1995 à 2001 et 2002 à 2004 étaient respectivement de 0,31 et de 0,19 pour 100 000. Cependant, comme l'épidémiologie de la MI est imprévisible, il faudra recueillir des données pendant plus d'années encore pour déterminer si cette baisse se maintiendra.

Épidémiologie de la méningococcie de sérogroupe B

Au Canada, on a noté moins de fluctuation temporelle de l'incidence de la méningococcie causée par le sérogroupe B que de celle attribuable au sérogroupe C. De 1995 à 2004, 93 cas attribuables au sérogroupe B ont été recensés en moyenne par année, ce qui représente un taux d'incidence annuel moyen de 0,30 pour 100 000 habitants (intervalle de 0,21 à 0,44). Bien que les enfants de < 5 ans comptent pour 5,9 % de la population totale, ce groupe d'âge est celui qui a été proportionnellement le plus touché par le sérogroupe B (43,5 % des cas). C'est chez les jeunes enfants que les taux d'incidence annuels moyens (pour 100 000 habitants) ont été les plus élevés : 6,40 chez les enfants de < 1 an et 1,21 chez ceux de 1 à 4 ans.

Épidémiologie de la méningococcie de sérogroupe Y

L'incidence de la méningococcie de sérogroupe Y est demeurée relativement stable au Canada entre 1995 et 2004, la moyenne étant de 0,09 cas pour 100 000 habitants. On a enregistré en moyenne 28 cas par année. Le sérogroupe Y frappe plus souvent les personnes plus âgées (âge médian de 45 ans).

Épidémiologie de la méningococcie de sérogroupe B et W135

Rares sont les cas de méningococcie attribuables au sérogroupe A ou au sérogroupe W135 qui sont déclarés au Canada. De 1995 à 2004, cinq cas de MI dus au sérogroupe A ont été signalés (0 à 2 cas par année), ce qui représente une incidence moyenne de 0,002 pour 100 000 habitants. Aucun décès n'a été attribué au sérogroupe A. Au cours de la même période, 90 cas de MI causés par le sérogroupe W135 ont été déclarés, l'incidence moyenne étant de 0,03 pour 100 000 habitants.

Les sérogroupe A et W135 présentent un risque pour les voyageurs qui se rendent dans des régions où la méningococcie est endémique, ainsi qu'à La Mecque, en Arabie Saoudite, durant le hajj. Les régions reconnues d'endémicité ou d'hyperendémicité (la « ceinture de la méningite ») englobent les savanes d'Afrique subsaharienne, qui s'étendent de la Gambie et du Sénégal, à l'ouest, à l'Éthiopie et à l'Érythrée occidentale, à l'est.

Le risque annuel moyen de MI a été estimé au cours d'une étude menée par De Wals et coll.⁽⁴⁾ Les taux d'attaque selon l'âge et le sérogroupe ont été calculés à partir des données de surveillance de l'Agence de santé publique du Canada pour la période de 1995 à 2001 et ont été rajustés pour tenir compte du sous-diagnostic, de la sous-déclaration et du manque de précisions sur les sérogroupe. Le risque estimatif annuel moyen de MI évitable par la vaccination durant la période qui a précédé la mise en œuvre des programmes d'immunisation contre le sérogroupe C était de 5,7 pour

per million for serogroup C, 1.4 per million for serogroup Y, 0.4 per million for serogroup W135 and close to zero for serogroup A.

Comparison of meningococcal vaccines currently available in Canada

Two categories of meningococcal vaccine are currently available in Canada – polysaccharide vaccines and protein-polysaccharide conjugate vaccines (hereafter referred to as conjugate vaccines). Polysaccharide vaccines are not recognized by T cell receptors. The T cell independent response produced by polysaccharide vaccines makes these vaccines poorly immunogenic in children < 2 years of age⁽⁵⁾, which results in poor effectiveness⁽⁶⁾. Polysaccharide vaccines also do not induce immunologic memory, and they have limited duration of protection^(7,8). Reimmunization is recommended at 6 months to ≤ 5 years depending on the age of initial vaccination if the risk is ongoing⁽⁹⁾. Polysaccharide vaccines have a limited effect on asymptomatic carriage, and the effect on herd immunity, if present, does not appear to be long lasting^(10,11). Polysaccharide vaccines can induce hyporesponsiveness such that repeated doses of polysaccharide vaccines do not achieve geometric mean titres (GMTs) as high as those achieved after the initial dose^(8,12,13). This raises concerns that vaccinated individuals will also have a suboptimal immune response when exposed to *N. meningitidis*, resulting in increased susceptibility to disease. A possible increase in susceptibility was noted in children ≤ 5 years of age at 3 to 5 years after vaccination with polysaccharide vaccine in a mass immunization campaign in Quebec. For children 2 to 5 years of age at vaccination, the vaccine effectiveness 3 to 5 years later was -73.8% (95% confidence interval [CI], -1956.2% to 85.3%), and for children < 2 years of age at vaccination the effectiveness was -390.5% (95% CI, -4599.2% to 48.8%) 3 to 5 years later⁽¹⁴⁾. However, the clinical significance of immunologic hyporesponsiveness is not known.

In contrast, conjugate vaccines do induce a T cell antibody response and therefore generate antibodies with better functional activity⁽¹⁵⁾, which are immunogenic in young children, induce immunologic memory^(8,16,17) and decrease *N. meningitidis* carriage⁽¹⁸⁾. In the United Kingdom (UK) this reduction in carriage has been shown to induce herd immunity: a 67% reduction (95% CI, 52% to 77%) in meningococcal C disease was noted in unvaccinated children when comparing the time frame before and after implementation of the mass campaign, in which more than 80% of the target population was vaccinated⁽¹⁹⁾. As well, conjugate vaccines do not induce hyporesponsiveness and can overcome the hyporesponsiveness induced by polysaccharide vaccines. However, the GMTs tend to be somewhat lower following conjugate vaccination in those who previously received a polysaccharide vaccine as compared with those vaccinated only with a conjugate vaccine^(13,20,21). Younger children previously vaccinated with polysaccharide vaccines who did not achieve a satisfactory response after one dose of conjugate vaccine did mount a satisfactory response after a second dose of conjugate vaccine⁽²⁰⁾.

Three different carrier proteins have been used to manufacture conjugate vaccines: CRM₁₉₇ (Meningitec™ and Menjugate®), tetanus toxoid (NeisVac-C™) and diphtheria toxoid (Menactra™). CRM₁₉₇ is a non-toxic mutant of diphtheria toxin isolated from culture of *Corynebacterium diphtheriae*⁽²²⁾. The diphtheria toxoid carrier used in Menactra™ is a toxin produced by *C. diphtheriae* that has been detoxified with formaldehyde. The same carrier protein is used in diphtheria-toxoid-containing vaccines such as DTaP-Polio, Td and dTap, but the diphtheria toxoid in Menactra™ is not an immunizing agent.

1 million, et le risque par sérotype (pour 1 million) s'établissait comme suit : 3,9 pour le sérotype C, 1,4 pour le sérotype Y, 0,4 pour le sérotype W135 et près de zéro pour le sérotype A.

Comparaison des vaccins contre le méningocoque actuellement offerts au Canada

Deux catégories de vaccins contre le méningocoque sont actuellement offerts au Canada : les vaccins polysaccharidiques et les vaccins conjugués associant une protéine et un polysaccharide (appelés ici vaccins conjugués). Les vaccins polysaccharidiques ne sont pas reconnus par les récepteurs des lymphocytes T. La réponse immunitaire indépendante des lymphocytes T suscitée par les vaccins polysaccharidiques rend ces vaccins faiblement immunogènes chez les enfants de < 2 ans⁽⁵⁾, ce qui se traduit par une faible efficacité⁽⁶⁾. Les vaccins polysaccharidiques n'induisent pas non plus de mémoire immunitaire et n'offrent qu'une protection de durée limitée^(7,8). Si le risque persiste, une réimmunisation est recommandée entre l'âge de 6 mois et 5 ans, selon l'âge au moment de la vaccination initiale⁽⁹⁾. Les vaccins polysaccharidiques ont un effet limité sur le portage asymptomatique, et leur effet sur l'immunité collective, s'il existe, semble être de courte durée^(10,11). Les vaccins polysaccharidiques peuvent entraîner une hyporéactivité au point où même après l'administration de doses répétées de vaccin polysaccharidique, les titres moyens géométriques (TMG) ne sont pas aussi élevés qu'après la dose initiale^(8,12,13). On s'inquiète par conséquent que des personnes vaccinées aient une réponse immunitaire sous-optimale si elles sont exposées à *N. meningitidis*, ce qui se solderait par une plus grande réceptivité à la maladie. La possibilité d'une réceptivité accrue a été observée chez des enfants de ≤ 5 ans, 3 à 5 ans après l'administration d'un vaccin polysaccharidique dans le cadre d'une campagne de vaccination de masse au Québec. Chez les enfants âgés de 2 à 5 ans au moment de la vaccination, l'efficacité du vaccin 3 à 5 ans plus tard s'établissait à -73,8 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : -1 956,2 % à 85,3 %); chez les enfants de < 2 ans au moment de la vaccination, l'efficacité se chiffrait à -390,5 % (IC à 95 % : -4 599,2 % à 48,8 %) 3 à 5 ans plus tard⁽¹⁴⁾. Toutefois, on ignore la portée clinique de l'hyporéactivité.

En revanche, les vaccins conjugués provoquent une réponse immunitaire cellulaire (lymphocytes T) et entraînent donc la production d'anticorps ayant une meilleure activité fonctionnelle⁽¹⁵⁾. Ces anticorps sont immunogènes chez les jeunes enfants, induisent une mémoire immunitaire^(8,16,17) et réduisent le portage de *N. meningitidis*⁽¹⁸⁾. Au Royaume-Uni (R.-U.), cette réduction du portage a eu pour effet d'induire une immunité collective : on a observé une réduction de 67 % (IC à 95 % : 52 % à 77 %) de la méningococcie de sérotype C parmi les enfants non vaccinés après avoir comparé les périodes avant et après la mise en œuvre de la campagne de vaccination de masse, au cours de laquelle plus de 80 % de la population cible a été vaccinée⁽¹⁹⁾. En outre, les vaccins conjugués n'entraînent pas d'hyporéactivité et peuvent contrer l'hyporéactivité provoquée par les vaccins polysaccharidiques. Toutefois, les TMG sont généralement un peu plus faibles chez les personnes ayant reçu un vaccin conjugué après un vaccin polysaccharidique que chez celles n'ayant reçu qu'un vaccin conjugué^(13,20,21). Les jeunes enfants ayant déjà été immunisés au moyen d'un vaccin polysaccharidique et dont la réponse immunitaire était insatisfaisante après une dose de vaccin conjugué ont eu une réponse satisfaisante après une deuxième dose de vaccin conjugué⁽²⁰⁾.

Trois différents vecteurs protéiques sont utilisés pour la fabrication des vaccins conjugués : la protéine CRM₁₉₇ (Meningitec^{MC} et Menjugate^{MD}), l'anatoxine tétanique (NeisVac-C^{MC}) et l'anatoxine diphtérique (Menactra^{MC}). La protéine CRM₁₉₇ est une toxine diphtérique mutante non toxique isolée de cultures de *Corynebacterium diphtheriae*⁽²²⁾. L'anatoxine diphtérique employée dans Menactra^{MC} est une toxine produite par *C. diphtheriae* qui a été détournée au moyen de formaldéhyde. Le même vecteur protéique est utilisé dans d'autres vaccins tels que le DCaT-VPI, le dT et le dcaT, mais, contrairement à ces vaccins, l'anatoxine diphtérique contenue dans Menactra^{MC} n'est pas un agent immunisant.

With the approval of Menactra™, six different meningococcal products are approved for use in Canada. Table 2 provides a comparison of the available products.

Avec l'homologation de Menactra^{MC}, six différents vaccins contre le méningocoque sont maintenant approuvés au Canada. Le tableau 2 présente une comparaison des vaccins sur le marché.

Table 2. Comparison of the meningococcal vaccine products approved for use in Canada

Name of product	Type of vaccine	Manufacturer	Concentration of polysaccharide(s)	Protein carrier	Administration	Schedule
Menactra™	Conjugate A, C, Y, W135	Sanofi Pasteur	4 µg of each serogroup	48 µg of diphtheria toxoid	0.5 mL IM	2-55 years of age: 1 dose
Meningitec™	Conjugate C	Wyeth Canada	10 µg	15 µg CRM ₁₉₇	0.5 mL IM	Infants: 3 doses starting no earlier than 2 months and separated by at least 1 month, with 1 dose after 5 months of age; Infants 4 to 11 months not previously vaccinated: 2 doses at least 1 month apart; Children ≥ 1 year of age, adolescents and adults: 1 dose
Menjugate®	Conjugate C	Novartis Vaccines	10 µg	12.5-25 µg CRM ₁₉₇	0.5 mL IM	Infants: 3 doses starting no earlier than 2 months and separated by at least 1 month, with 1 dose after 5 months of age; Infants 4 to 11 months not previously vaccinated: 2 doses at least 1 month apart; Children ≥ 1 year of age, adolescents and adults: 1 dose
Neis Vac-C™	Conjugate C	GlaxoSmithKline	10 µg	10-20 µg tetanus toxoid	0.5 mL IM	Infants: 2 doses starting no earlier than 2 months of age and separated by at least 2 months, with 1 dose after 5 months of age; Children ≥ 1 year of age, adolescents and adults: 1 dose
Menomune® A/C	Polysaccharide A, C	Sanofi Pasteur	50 µg of each serogroup	Not applicable	0.5 mL SQ	Children ≥ 2 years of age, adolescents and adults: 1 dose; repeat at interval based on age if at ongoing risk; can be used for children ≥ 3 months of age for serogroup A protection
Menomune® A/C/Y/W135	Polysaccharide A, C, Y, W135	Sanofi Pasteur	50 µg of each serogroup	Not applicable	0.5 mL SQ	Children ≥ 2 years of age, adolescents and adults: 1 dose; repeat at interval based on age if at ongoing risk; can be used for children ≥ 3 months of age for serogroup A protection

IM – intramuscularly

SQ – subcutaneously

CRM₁₉₇ *Corynebacterium diphtheriae* crossreacting material 197

Tableau 2. Comparaison des vaccins contre le méningocoque dont l'utilisation est approuvée au Canada

Nom du produit	Type de vaccin	Fabricant	Concentration du(des) polysaccharide(s)	Vecteur protéique	Administration	Posologie
Menactra ^{MC}	Conjugué A, C, Y, W135	Sanofi Pasteur	4 µg de chaque séroroupe	48 µg d'anatoxine diphtérique	0,5 mL IM	Personnes de 2 à 55 ans : 1 dose
Meningitec ^{MC}	Conjugué C	Wyeth Canada	10 µg	15 µg de protéine CRM ₁₉₇	0,5 mL IM	Nourrissons : 3 doses, la première pas avant l'âge de 2 mois, les autres à au moins 1 mois d'intervalle, et la troisième après l'âge de 5 mois; Nourrissons de 4 à 11 mois non vaccinés auparavant : 2 doses à au moins 1 mois d'intervalle; Enfants de ≥ 1 an, adolescents et adultes : 1 dose.
Menjugate ^{MD}	Conjugué C	Vaccins Novartis	10 µg	12,5-25 µg de protéine CRM ₁₉₇	0,5 mL IM	Nourrissons : 3 doses, la première pas avant l'âge de 2 mois, les autres à au moins 1 mois d'intervalle, et la troisième après l'âge de 5 mois; Nourrissons de 4 à 11 mois non vaccinés auparavant : 2 doses à au moins 1 mois d'intervalle; Enfants de ≥ 1 an, adolescents et adultes : 1 dose.
NeisVac-C ^{MC}	Conjugué C	GlaxoSmithKline	10 µg	10-20 µg d'anatoxine tétanique	0,5 mL IM	Nourrissons : 2 doses, la première pas avant l'âge de 2 mois, la deuxième à au moins 2 mois d'intervalle, après l'âge de 5 mois; Enfants de ≥ 1 an, adolescents et adultes : 1 dose.
Menomune ^{MD} A/C	Polysaccharidique A, C	Sanofi Pasteur	50 µg de chaque séroroupe	Non applicable	0,5 mL SC	Enfants de ≥ 2 ans, adolescents et adultes : 1 dose; répéter à l'intervalle recommandé selon l'âge si le risque persiste; peut être utilisé chez les enfants de ≥ 3 mois pour une protection contre le séroroupe A.
Menomune ^{MD} A/C/Y/W135	Polysaccharidique A, C, Y, W135	Sanofi Pasteur	50 µg de chaque séroroupe	Non applicable	0,5 mL SC	Enfants de ≥ 2 ans, adolescents et adultes : 1 dose; répéter à l'intervalle recommandé selon l'âge si le risque persiste; peut être utilisé chez les enfants de ≥ 3 mois pour une protection contre le séroroupe A.

IM : intramusculaire

SC : sous-cutané

CRM₁₉₇ : crossreacting material 197 de *Corynebacterium diphtheriae*

Before 2001, polysaccharide vaccines (Menomune® A/C/Y/W135 and Menomune® A/C) were used to control outbreaks of serogroup C disease. Menomune® A/C/Y/W135 was used for travellers, those with high-risk medical conditions, military personnel and certain laboratory workers. Monovalent meningococcal C conjugate vaccines were first approved for use in Canada in 2001. Routine meningococcal C conjugate programs have been implemented in all jurisdictions in Canada beginning in 2002. Programs vary by jurisdiction; further information can be found at <http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/index.html>.

As seen in Table 2, Menactra™ contains a lower concentration of polysaccharide for serogroup C than the three monovalent conjugate C products (4 µg compared with 10 µg) and a substantially lower concentration than Menomune® (50 µg per dose). Three published studies assessed the optimal dose of polysaccharide in a conjugate quadrivalent meningococcal vaccine comparing 1 µg, 4 µg and 10 µg for each serogroup. A study in infants found no statistical difference in antibody concentrations between the three doses and no statistically significant immunologic advantage of increasing the dose above 4 µg. In these infants, higher rates of local reactions were observed with the 10 µg dose⁽²³⁾. The 4 µg dose was found to be immunologically optimal in a study in toddlers⁽²⁴⁾. Among adults, the results showed a dose-related effect for serogroups A, C and W135, the 10 µg dose providing the best immunologic response for these serogroups⁽²⁵⁾.

Immunogenicity, efficacy and effectiveness of meningococcal vaccines

Regulatory approval of conjugated vaccines for meningococcal disease has been based primarily on short-term immunogenicity studies⁽²⁶⁾. Data from efficacy and effectiveness studies have been difficult to obtain because of the relative rarity of meningococcal disease. Serum bactericidal antibody (SBA) levels are the standard measure used to determine susceptibility and immunity to IMD. Traditionally, human serum has provided the complement source for this assay. Using human serum complement, a titre of $\geq 1:4$ has been found to correlate with protection against serogroup C meningococcal disease⁽²⁷⁾. Baby rabbit serum (rSBA), which is more readily available, has replaced human complement in more recent studies. A titre of $\geq 1:8$ has been proposed as a correlate of short-term immunity using baby rabbit complement⁽²⁸⁾. There are no immunologic correlates of protection for the other three vaccine preventable serogroups. GMTs are also used as a measure of immune response to meningococcal vaccine. In 1976, the WHO Expert Committee on Biological Standardisation recommended that for a meningococcal polysaccharide vaccine to be acceptable, $\geq 90\%$ of the immunized subjects must have at least a 4-fold rise (increase of ≥ 2 dilutions) in SBA titre when tested against target strains by the specified SBA assay⁽²⁹⁾. Although immunogenicity studies likely predict short-term effectiveness, their ability to determine long-term effectiveness is uncertain. Additionally, immunogenicity studies do not predict the impact of vaccination on carriage and herd immunity.

Recently, several published studies have assessed the effectiveness of meningococcal C conjugate vaccines for outbreak management followed by introduction into the routine schedule in Quebec⁽³⁰⁾, the UK⁽³¹⁾ and Spain⁽³²⁾. These studies have all shown excellent effectiveness in the first year after the mass immunization

Avant 2001, les vaccins polysaccharidiques (Menomune^{MD} A/C/Y/W135 et Menomune^{MD} A/C) étaient utilisés pour lutter contre les écloisions de méningococcie de sérogruppe C. Menomune^{MD} A/C/Y/W135 était administré aux voyageurs, aux personnes présentant des affections à risque élevé, au personnel militaire et à certains travailleurs de laboratoire. C'est en 2001 que le Canada a homologué pour la première fois des vaccins conjugués monovalents contre le méningocoque du sérogruppe C. Des programmes d'immunisation systématique par le vaccin conjugué contre le méningocoque du sérogruppe C ont été mis en œuvre dans l'ensemble des provinces et territoires du Canada depuis 2002. Les programmes varient selon les provinces/territoires. Pour plus d'information, prière de consulter le site http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/index_f.html.

Comme le montre le tableau 2, Menactra^{MC} renferme une concentration plus faible de polysaccharide du sérogruppe C que les trois vaccins conjugués monovalents contre le sérogruppe C (4 µg, comparativement à 10 µg) et une concentration nettement plus faible que Menomune^{MD} (50 µg par dose). Au cours de trois études publiées, les chercheurs ont évalué la dose optimale de polysaccharide dans un vaccin quadrivalent conjugué contre le méningocoque, comparant des doses de 1 µg, de 4 µg et de 10 µg de chaque sérogruppe. Une étude menée chez des nourrissons n'a révélé aucune différence statistique en ce qui concerne la concentration des anticorps obtenue avec les trois doses ni aucun avantage immunologique statistiquement significatif à augmenter la dose au-delà de 4 µg. Chez ces nourrissons, des taux plus élevés de réactions locales ont été observés avec la dose de 10 µg⁽²³⁾. Dans une étude menée chez des bambins, la dose de 4 µg s'est révélée optimale sur le plan immunitaire⁽²⁴⁾. Chez les adultes, on a noté un effet proportionnel à la dose pour les sérogroupes A, C et W135, la dose de 10 µg suscitant la meilleure réponse immunitaire pour ces sérogroupes⁽²⁵⁾.

Immunogénicité et efficacité des vaccins antiméningococciques

L'approbation réglementaire des vaccins conjugués contre la méningococcie repose principalement sur des études d'immunogénicité à court terme⁽²⁶⁾. Il est difficile d'obtenir des données provenant d'études d'efficacité en raison de la rareté relative de la méningococcie. Les titres d'anticorps bactéricides sériques (ABS) sont le paramètre utilisé habituellement pour déterminer la réceptivité et l'immunité à l'égard de la MI. Auparavant, on utilisait du sérum humain comme source de complément pour le titrage. Lorsqu'on utilise ce type de sérum, un titre $\geq 1:4$ est corrélé avec une protection contre la méningococcie de sérogruppe C⁽²⁷⁾. Le sérum de lapereau, qu'il est plus facile de se procurer, a remplacé le sérum humain dans les études les plus récentes. Un titre $\geq 1:8$ a été proposé comme corrélat de l'immunité à court terme lorsqu'on utilise le sérum de lapereau comme source de complément⁽²⁸⁾. Aucune autre corrélation immunologique n'a été établie en ce qui concerne la protection contre les trois autres sérogroupes compris dans les vaccins. Les TMG sont également utilisés pour mesurer la réponse immunitaire au vaccin contre le méningocoque. En 1976, dans ses recommandations, le Comité d'experts sur la standardisation biologique de l'OMS a indiqué que pour qu'un vaccin polysaccharidique contre le méningocoque soit acceptable, les titres d'ABS contre les souches cibles mesurés à l'aide d'une épreuve donnée devaient être au moins quatre fois supérieurs (hausse de ≥ 2 dilutions) chez $\geq 90\%$ des sujets immunisés⁽²⁹⁾. Les études d'immunogénicité permettent probablement d'établir l'efficacité à court terme; on ignore cependant si elles permettent de déterminer l'efficacité à long terme. Par ailleurs, on ne peut pas prévoir l'impact de la vaccination sur le portage et l'immunité collective avec ce type d'étude.

Récemment, dans le cadre de plusieurs études publiées, des chercheurs ont évalué l'efficacité des vaccins conjugués contre le méningocoque du sérogruppe C pour la lutte contre les écloisions après leur intégration aux programmes de vaccination systématique du Québec⁽³⁰⁾, du R.-U.⁽³¹⁾ et d'Espagne⁽³²⁾. Selon toutes ces études, l'efficacité de ces

program. Two of them also provide data on longer-term follow-up^(31,32). These studies raise concerns about the long-term effectiveness of the vaccine among children who received the meningococcal C conjugate vaccine as young infants without a booster dose.

Previously in the UK, infants received the meningococcal C conjugate vaccine at 2, 3 and 4 months of age. Trotter et al. found that at more than 1 year after scheduled vaccination, effectiveness in the children vaccinated as infants with this schedule had fallen to -81% (95% CI, -74.30% to 71%). Those vaccinated at 5 to 11 months of age and 1 to 2 years of age had better long-term protection, showing vaccine effectiveness at more than 1 year of 82% (95% CI, -8% to 97%) and 61% (95% CI, -32.7% to 94%) respectively. Even in these older age groups, the confidence intervals were very wide and included zero, suggesting that long-term efficacy may be low⁽³¹⁾. In Spain, infants were vaccinated with meningococcal C conjugate vaccine at 2, 4 and 6 months of age. At more than 1 year after vaccination, the effectiveness in those given this schedule was 78% (95% CI, 3.1% to 95.0%). Children vaccinated at 7 months to 5 years of age had greater protection, with a vaccine effectiveness at > 1 year after vaccination of 94.3% (95% CI, 71.2% to 98.8%)⁽³²⁾.

Immune memory has been demonstrated for meningococcal C conjugate vaccines as indicated by increases in titres upon challenge with polysaccharide or meningococcal C conjugate vaccines^(21,33). However, it is not known whether immune memory is sufficient to protect against IMD, which has a short incubation period (range 2 to 10 days, commonly 3 to 4 days⁽³⁴⁾). It may be that, because of the short incubation period, circulating antibodies are required for protection. It is possible that decreases in meningococcal disease as a result of vaccination may lead to decreased natural boosting opportunities, decreased circulating antibodies and increased susceptibility with time. Consequently, booster doses of meningococcal C conjugate vaccine may be needed in the future⁽²⁶⁾. A modeling study by De Wals et al. reported that with a schedule of one dose of meningococcal C conjugate vaccine at 12 months of age, a booster dose would be indicated if meningococcal C protection waned at 3% or more per year. The authors suggest that the optimal age for this booster dose would be around 12 years of age, given the current epidemiology of serogroup C meningococcal disease in Canada⁽³⁵⁾.

Immunogenicity and duration of protection of Menactra™

Menactra™ was approved for use mainly on the basis of demonstration of immunologic non-inferiority to Menomune® for all four serogroups. Studies have been conducted in three age groups: children 2 to 10 years of age^(36,37), adolescents 11 to 18 years of age^(36,38,39) and adults 18 to 55 years of age^(36,38). Studies are also being conducted in infants⁽²³⁾, although the vaccine is not currently approved for use in this age group. No studies have been conducted that directly compare Menactra™ with the currently approved meningococcal C conjugate vaccines. As well, in none of the above-mentioned studies was a distinction made between the immune response in naïve individuals and in those who were already primed following asymptomatic nasopharyngeal carriage of *N. meningitidis* or infection with another organism inducing cross reaction.

Several measures of immunity have been used in Menactra™ studies. The main outcome measure has been the percentage of participants who achieved a ≥ 4-fold rise in rSBA titres from

vaccins durant l'année qui a suivi la mise en œuvre des programmes d'immunisation était excellente. Deux de ces études ont aussi permis d'obtenir des données concernant le suivi à plus long terme^(31,32). Ces études sèment le doute quant à l'efficacité à long terme du vaccin conjugué chez les enfants qui ont été vaccinés durant les premiers mois de la vie sans recevoir par la suite de dose de rappel.

Auparavant, au R.-U., les nourrissons recevaient le vaccin conjugué contre le méningocoque du séro-groupe C à l'âge de 2, 3 et 4 mois. Trotter et coll. ont noté que chez les enfants immunisés conformément à ce calendrier, l'efficacité du vaccin plus de 1 an après la vaccination avait chuté à -81 % (IC à 95 % : -74,30 % à 71 %). Chez les enfants vaccinés entre l'âge de 5 et 11 mois et de 1 à 2 ans, la protection à long terme était meilleure, l'efficacité du vaccin à plus de 1 an étant respectivement de 82 % (IC à 95 % : -8 % à 97 %) et de 61 % (IC à 95 % : -32,7 % à 94 %). Même dans ces groupes plus âgés, les intervalles de confiance étaient très larges et englobaient le zéro, ce qui laisse croire que l'efficacité à long terme pourrait être faible⁽³¹⁾. En Espagne, les nourrissons recevaient le vaccin conjugué contre le méningocoque du séro-groupe C à l'âge de 2, 4 et 6 mois. Plus de 1 an après l'immunisation, l'efficacité du vaccin administré conformément à ce calendrier était de 78 % (IC à 95 % : 3,1 % à 95,0 %). Chez les enfants vaccinés entre l'âge de 7 mois et 5 ans, la protection était meilleure, l'efficacité du vaccin après 1 an s'établissant à 94,3 % (IC à 95 % : 71,2 % à 98,8 %) ⁽³²⁾.

La mémoire immunitaire conférée par les vaccins conjugués contre le méningocoque du groupe C a été démontrée par les hausses de titres observées après provocation par des vaccins polysaccharidiques ou conjugués contre le groupe C^(21,33). Toutefois, on ignore si la mémoire immunitaire est suffisante pour conférer une protection contre la MI, dont la période d'incubation est courte (de 2 à 10 jours, habituellement 3 ou 4 jours⁽³⁴⁾). Étant donné que la période d'incubation est courte, il est possible que des anticorps circulants soient nécessaires à la protection. Il est également possible que la réduction de l'incidence des méningococcies attribuable à la vaccination diminue les occasions de rappel naturel et entraîne une baisse des taux d'anticorps circulants et une hausse de la réceptivité avec le temps. Par conséquent, des doses de rappel du vaccin conjugué contre le méningocoque du séro-groupe C pourraient s'avérer nécessaires dans l'avenir⁽²⁶⁾. Selon une étude de modélisation réalisée par De Wals et coll., lorsqu'une dose de vaccin conjugué contre le méningocoque du séro-groupe C est administrée à l'âge de 12 mois, une dose de rappel serait indiquée si la protection diminue de 3 % ou plus par année. Les auteurs indiquent que l'âge optimal d'administration de cette dose de rappel serait d'environ 12 ans, vu l'épidémiologie actuelle de la méningococcie de séro-groupe C au Canada⁽³⁵⁾.

Immunogénicité de Menactra^{MC} et durée de la protection offerte par ce vaccin

L'utilisation de Menactra^{MC} a été approuvée principalement par suite de la démonstration de la non-infériorité immunologique de ce vaccin par rapport à Menomune^{MD} pour les quatre sérogroupes. Des études ont été menées chez trois groupes d'âge : enfants de 2 à 10 ans^(36,37), adolescents de 11 à 18 ans^(36,38,39) et adultes de 18 à 55 ans^(36,38). Des études sont aussi réalisées chez des nourrissons⁽²³⁾, bien que le vaccin ne soit pas encore approuvé pour ce groupe d'âge. Aucune étude comparant directement Menactra^{MC} avec les autres vaccins conjugués contre le méningocoque du séro-groupe C actuellement approuvés n'a été menée. De même, dans aucune des études susmentionnées n'a-t-on établi de distinction entre la réponse immunitaire chez les sujets naïfs et chez les sujets qui avaient déjà été stimulés par suite d'un portage nasopharyngé asymptomatique de *N. meningitidis* ou d'une infection causée par un autre microorganisme induisant une réaction croisée.

Plusieurs mesures de l'immunité ont été utilisées au cours des études sur Menactra^{MC}. Le principal critère de jugement était le pourcentage de participants dont les titres d'ABS 28 jours après l'immunisation étaient

before immunization to 28 days after immunization as compared with Menomune®. Additional outcome measures have included comparison of Menactra™ and Menomune® in terms of the GMTs for each serogroup; seroconversion, defined as the percentage of individuals whose titre changed from < 1:8 before vaccination to $\geq 1:32$ at 28 days after vaccination; reverse cumulative distribution curves comparing the percentage of people who achieved a range of titres 28 days after receiving Menactra™ or Menomune®; and serogroup-specific IgG and IgM antibodies as measured by ELISA^(36,38).

Adults 18 to 55 years of age: Menactra™ was found to be immunologically non-inferior to Menomune® in a randomized control trial that enrolled 2,554 adults 18 to 55 years of age. However, in this trial the percentage of individuals who achieved a ≥ 4 -fold rise in rSBA at 28 days after vaccination was lower for all four serogroups in the Menactra™ group than in the Menomune® group: serogroup C, 88.5% versus 89.7%; serogroup A, 80.5% versus 84.6%; serogroup Y, 73.5% versus 79.4%; and serogroup W135, 89.4% versus 94.4%. GMTs were also somewhat lower for Menactra™ than Menomune® for all four serogroups^(36,38). A lot-consistency study in this age group found that all three studied lots were immunogenic, but the rSBA responses to serogroups C and Y showed some variability⁽³⁸⁾.

Adolescents 11 to 18 years of age: Menactra™ was found to be immunologically non-inferior to Menomune® in a randomized control trial that enrolled 881 adolescents 11 to 18 years of age. The percentage of individuals achieving a ≥ 4 -fold rise in rSBA titres at 28 days after vaccination was similar between the Menactra™ and Menomune® groups for all serogroups: serogroup C, 91.7% versus 88.7%; serogroup A, 92.7% versus 92.4%; serogroup Y, 81.8% versus 80.1%; and serogroup W135, 96.7% versus 95.3% respectively. GMTs were somewhat higher for Menactra™ than Menomune® for serogroups A, C and Y and slightly lower for serogroup W135^(36,38,39).

Three years after vaccinating their original series, Keyserling et al. revaccinated a subset of the original subjects with Menactra™ (76 and 77 adolescents who had originally received Menactra™ and Menomune® respectively). Before revaccination, the group that originally received Menactra™ had higher GMTs for all serogroups than the group that received Menomune®. On days 8 and 28 after revaccination, the GMTs were substantially higher in the Menactra™ group than the Menomune® group⁽³⁹⁾.

Children 2 to 10 years of age: Menactra™ was found to be immunologically non-inferior to Menomune® in a randomized controlled trial by Pichichero et al., which enrolled 1,398 children 2 to 10 years of age. The percentage of individuals achieving a ≥ 4 -fold rise in rSBA titres at 28 days after vaccination was higher for the Menactra™ group than the Menomune® group for all serogroups: serogroup C, 73.4% versus 68.9%; serogroup A, 87.7% versus 83.8%; serogroup Y, 56.6% versus 45.6%; and serogroup W135, 91.0% versus 85.4%. GMTs were higher for Menactra™ than Menomune® for all four serogroups at both 28 days and 6 months after vaccination^(36,37).

≥ 4 fois plus élevés qu'avant l'immunisation comparativement à Menomune^{MD}. D'autres critères de jugement ont été utilisés, notamment une comparaison des TMG obtenus pour chaque séro groupe avec Menactra^{MC} et avec Menomune^{MD}; la séroconversion, définie comme le pourcentage de personnes dont les titres sont passés de < 1:8, avant la vaccination, à $\geq 1:32$, 28 jours après la vaccination; les courbes de distribution cumulative inverse comparant le pourcentage de personnes qui ont atteint divers titres 28 jours après l'administration de Menactra^{MC} ou de Menomune^{MD}; et la mesure, par la méthode ELISA, des anticorps de types IgG et IgM spécifiques des sérogroupe^(36,38).

Adultes de 18 à 55 ans : Menactra^{MC} s'est révélé immunologiquement non inférieur à Menomune^{MD} au cours d'un essai comparatif randomisé auquel ont participé 2 554 adultes de 18 à 55 ans. Cependant, le pourcentage de sujets qui avaient un titre au moins 4 fois plus élevé dans le sérum de lapereau 28 jours après la vaccination était plus faible (pour les quatre sérogroupe^s) dans le groupe Menactra^{MC} que dans le groupe Menomune^{MD} : 88,5 % contre 89,7 % pour le séro groupe C; 80,5 % contre 84,6 % pour le séro groupe A; 73,5 % contre 79,4 % pour le séro groupe Y; et 89,4 % contre 94,4 % pour le séro groupe W135. Les TMG étaient eux aussi légèrement plus bas dans le groupe Menactra^{MC} que dans le groupe Menomune^{MD} pour les quatre sérogroupe^s^(36,38). Une étude d'uniformité des lots menée dans ce groupe d'âge a révélé que les trois lots à l'essai étaient immunogènes, mais que les réponses contre les sérogroupe^s C et Y mesurées au moyen de sérum de lapereau variaient légèrement⁽³⁸⁾.

Adolescents de 11 à 18 ans : Menactra^{MC} s'est révélé immunologiquement non inférieur à Menomune^{MD} au cours d'un essai comparatif randomisé auquel ont participé 881 adolescents de 11 à 18 ans. Le pourcentage de sujets qui avaient un titre au moins 4 fois plus élevé dans le sérum de lapereau 28 jours après la vaccination était semblable dans les groupes Menactra^{MC} et Menomune^{MD} pour tous les sérogroupe^s : 91,7 % contre 88,7 % pour le séro groupe C; 92,7 % contre 92,4 % pour le séro groupe A; 81,8 % contre 80,1 % pour le séro groupe Y; et 96,7 % contre 95,3 % pour le séro groupe W135, respectivement. Les TMG étaient légèrement plus élevés dans le groupe Menactra^{MC} que dans le groupe Menomune^{MD} pour les sérogroupe^s A, C et Y et légèrement plus bas pour le séro groupe W135^(36,38,39).

Trois ans après la vaccination initiale, Keyserling et coll. ont revacciné un sous-groupe de leurs sujets avec Menactra^{MC} (76 et 77 adolescents qui avaient auparavant reçu Menactra^{MC} et Menomune^{MD}, respectivement). Avant la revaccination, le groupe qui avait déjà reçu Menactra^{MC} affichait des TMG plus élevés pour tous les sérogroupe^s que le groupe qui avait reçu Menomune^{MD}. Aux jours 8 et 28 après la revaccination, les TMG étaient nettement plus élevés dans le groupe Menactra^{MC} que dans le groupe Menomune^{MD}⁽³⁹⁾.

Enfants de 2 à 10 ans : Menactra^{MC} s'est révélé immunologiquement non inférieur à Menomune^{MD} au cours d'un essai comparatif randomisé mené par Pichichero et coll., auquel ont participé 1 398 enfants de 2 à 10 ans. Le pourcentage de sujets qui avaient un titre au moins 4 fois plus élevé dans le sérum de lapereau 28 jours après la vaccination était plus haut dans le groupe Menactra^{MC} que dans le groupe Menomune^{MD} pour tous les sérogroupe^s : 73,4 % contre 68,9 % pour le séro groupe C; 87,7 % contre 83,8 % pour le séro groupe A; 56,6 % contre 45,6 % pour le séro groupe Y; et 91,0 % contre 85,4 % pour le séro groupe W135. Vingt-huit jours et 6 mois après la vaccination, les TMG étaient plus élevés dans le groupe Menactra^{MC} que dans le groupe Menomune^{MD} pour les quatre sérogroupe^s^(36,37).

Although this study suggests good immunogenicity with Menactra™ as compared with Menomune® in children 2 to 10 years of age, it should be noted that the effectiveness of Menomune® in this age group is lower than at older ages. De Wals et al. assessed the impact of a mass immunization campaign using Menomune® in response to an outbreak of serogroup C meningococcal disease in Quebec in the winter of 1992-1993. Age-adjusted vaccine effectiveness in the 5 years after vaccination was 41% (95% CI, -106% to 79%) for children 2 to 9 years of age. By comparison, adolescents 10 to 14 years of age showed vaccine effectiveness of 75% (95% CI, -17% to 93%), and persons 15 to 20 years of age demonstrated vaccine effectiveness of 83% (95% CI, 39% to 96%)⁽⁶⁾. In addition, Tables 3 and 4 demonstrate that children 2 to 10 years of age vaccinated with Menactra™ have lower GMTs and a lower percentage demonstrating a ≥ 4 -fold rise in antibody response compared with older age groups. These data suggest that effectiveness in children 2 to 10 years of age may be lower and/or of shorter duration than at older age groups.

A series of studies assessing the immunity and duration of protection of Menactra™ in children 2 to 3 years of age were conducted on a subset of children from the Pichichero et al. study. The number of children enrolled in these studies who received Menactra™ ranged from 30 to 90, and some of the studies included the same subjects in their analyses⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

In one study, Menactra™ was found to induce bactericidal antibody titres against serogroup C (defined as a $\geq 1:4$ titre using a human complement source) in 50% of 30 children 1 month after Menactra™. After 6 months, 40% of the 30 children had a bactericidal antibody titre of $\geq 1:4$ ⁽⁴⁰⁾. In another publication, antibody concentrations in 48 children were measured 2 to 3 years after Menactra™ when the children were between 4 and 5 years of age. This study found that only 14.6% of vaccinated children had bactericidal antibody titres against serogroup C 2 to 3 years after vaccination with Menactra™⁽⁴¹⁾. Similarly, 40 children who were 2 years of age when they received Menactra™ were followed up for a mean interval of 2.4 years to assess persistence of immunity to serogroups A, Y and W135. Less than half had persistent bactericidal antibodies at a titre of $\geq 1:4$. Specifically, 15% had a titre of $\geq 1:4$ for serogroup A, 32.5% for serogroup Y and 45% for serogroup W135⁽⁴²⁾.

Another follow-up study was conducted on 92 children from the Pichichero et al. study. This study examined immune memory in children 2 to 3 years after they had been vaccinated with Menactra™ at 2 to 3 years of age. Very high GMTs for all serogroups were found 8 and 28 days after re-vaccination with a challenge of one-tenth of a dose of Menomune®, suggesting induction of immune memory in young children. Although GMTs were much higher in the group that had previously received Menactra™, the previously unvaccinated control group also had high GMTs at eight and 28 days after the challenge Menomune® dose⁽³⁶⁾.

A randomized controlled study that enrolled 103 children 2 to 4 years of age assessed the immunogenicity of Menactra™ compared with a control vaccine (against *Haemophilus influenzae* type b) in those children who had received meningococcal C conjugate vaccine at least 1 year earlier. A high percentage of participants who had received Menactra™ achieved a ≥ 4 -fold response for all serogroups at 28 days after vaccination: serogroup C, 93.2%; serogroup A, 97.7%; serogroup Y, 79.6%; and

Bien que cette étude donne à penser que Menactra^{MC} présente une bonne immunogénicité comparativement à Menomune^{MD} chez les enfants de 2 à 10 ans, il faut souligner que l'efficacité de Menomune^{MD} dans ce groupe d'âge est plus faible que dans les groupes plus âgés. De Wals et coll. ont évalué l'impact d'une campagne d'immunisation de masse avec Menomune^{MD} en réponse à une écloison de méningocoque causée par le sérotype C au Québec à l'hiver 1992-1993. L'efficacité du vaccin rajustée pour l'âge durant les 5 ans suivant la vaccination était de 41 % (IC à 95 % : -106 % à 79 %) pour les enfants de 2 à 9 ans. En comparaison, l'efficacité du vaccin atteignait 75 % chez les adolescents de 10 à 14 ans (IC à 95 % : -17 % à 93 %) et 83 % chez les personnes de 15 à 20 ans (IC à 95 % : 39 % à 96 %)⁽⁶⁾. De plus, les tableaux 3 et 4 montrent que chez les enfants de 2 à 10 ans ayant reçu Menactra^{MC}, les TMG, tout comme le pourcentage de sujets qui avaient un titre d'anticorps au moins 4 fois plus élevé, étaient plus faibles que dans les groupes plus âgés. D'après ces données, l'efficacité du vaccin pourrait être moindre et/ou de plus courte durée chez les enfants de 2 à 10 ans que dans les groupes plus âgés.

Une série d'études visant à évaluer l'immunité et la durée de la protection conférée par Menactra^{MC} chez des enfants de 2 ou 3 ans ont été menées auprès d'un sous-groupe d'enfants ayant participé à l'étude de Pichichero et coll. Le nombre d'enfants recrutés qui avaient reçu Menactra^{MC} variait de 30 à 90, et, dans certaines des études, les mêmes sujets ont été inclus dans les analyses⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

Dans une étude, les chercheurs ont constaté que Menactra^{MC} avait induit la formation d'anticorps bactéricides à un titre protecteur contre le sérotype C (défini comme un titre $\geq 1:4$ avec du complément d'origine humaine) chez 50 % des 30 enfants de l'étude 1 mois après la vaccination. Après 6 mois, 40 % de ces 30 enfants avaient un titre d'anticorps bactéricides $\geq 1:4$ ⁽⁴⁰⁾. Dans une autre étude publiée, on a mesuré les titres d'anticorps chez 48 enfants 2 à 3 ans après l'administration de Menactra^{MC}, celle-ci ayant eu lieu lorsque les enfants étaient âgés de 4 ou 5 ans. Les résultats de cette étude ont montré que seuls 14,6 % des enfants vaccinés avaient un titre protecteur d'anticorps bactéricides contre le sérotype C 2 à 3 ans après l'administration de Menactra^{MC}⁽⁴¹⁾. De même, on a suivi à un intervalle moyen de 2,4 ans 40 enfants qui avaient 2 ans au moment de la vaccination par Menactra^{MC} afin d'évaluer la persistance de l'immunité contre les sérotypes A, Y et W135. Moins de la moitié de ces enfants avaient un titre d'anticorps bactéricides persistants $\geq 1:4$. Plus précisément, 15 % avaient un titre $\geq 1:4$ pour le sérotype A, 32,5 %, pour le sérotype Y et 45 %, pour le sérotype W135⁽⁴²⁾.

Une autre étude de suivi a été menée chez 92 enfants ayant participé à l'étude de Pichichero et coll. Cette étude visait à évaluer la mémoire immunitaire chez des enfants 2 ou 3 ans après la vaccination par Menactra^{MC}, ces enfants ayant reçu le vaccin à l'âge de 2 ou 3 ans. De très forts TMG ont été mesurés pour tous les sérotypes 8 et 28 jours après la revaccination avec une dose de provocation consistant en un dixième de dose de Menomune^{MD}, ce qui laisse croire à l'induction de la mémoire immunitaire chez les jeunes enfants. Les TMG étaient beaucoup plus élevés dans le groupe qui avait déjà reçu Menactra^{MC}, mais dans le groupe témoin n'ayant jamais été vacciné, les TMG à huit et 28 jours étaient eux aussi élevés après l'administration d'une dose de provocation de Menomune^{MD}⁽³⁶⁾.

Au cours d'un essai comparatif randomisé auquel ont participé 103 enfants de 2 à 4 ans, on a évalué l'immunogénicité de Menactra^{MC} par rapport à un vaccin témoin (contre *Haemophilus influenzae* de type b) chez les enfants qui avaient reçu un vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C au moins 1 an auparavant. Chez un fort pourcentage de participants qui avaient reçu Menactra^{MC}, on a mesuré un titre d'anticorps au moins 4 fois plus élevé pour tous les sérotypes 28 jours après la vaccination : 93,2 % pour le sérotype C; 97,7 %

serogroup W135, 97.7%. The GMTs were high for all serogroups and were very high for serogroups C and A. This study suggests that Menactra™ can be used to boost the immune response in children who have previously received meningococcal C conjugate vaccine^(36,43).

In Canada, three monovalent meningococcal C conjugate products are approved for use in the 2 to 10-year age group. Some evidence of the effectiveness of these vaccines in this age group is now available. Trotter et al. demonstrated an effectiveness of 93% (95% CI, 78% to 98%) more than 1 year after vaccination in children vaccinated at 3 to 4 years of age⁽³¹⁾. Similarly, Larrauri et al. showed that the meningococcal C conjugate vaccine was 94.3% effective (95% CI, 71.2% to 98.8%) in children vaccinated at 7 months to 5 years of age more than 1 year after vaccination⁽³²⁾. Given the uncertainties regarding the immunogenicity of Menactra™ among children 2 to 10 years of age and the evidence of effectiveness of meningococcal C conjugate vaccines, additional studies will be required to ensure that Menactra™ provides comparable protection to that of the meningococcal C conjugate vaccines in this age group.

pour le sérotype A; 79,6 % pour le sérotype Y; et 97,7 % pour le sérotype W135. Les TMG étaient élevés pour tous les sérotypes et étaient très élevés pour les sérotypes C et A. Il ressort de cette étude que Menactra^{MC} peut être utilisé pour stimuler la réponse immunitaire chez les enfants qui ont déjà reçu un vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C^(36,43).

Au Canada, trois vaccins conjugués monovalents contre le méningocoque du sérotype C sont approuvés pour le groupe des 2 à 10 ans. Certaines données confirmant l'efficacité de ces vaccins chez ce groupe d'âge sont maintenant disponibles. Trotter et coll. ont montré que le vaccin était efficace à 93 % chez des enfants vaccinés à l'âge de 3 ou 4 ans plus de 1 an auparavant (IC à 95 % : 78 % à 98 %)⁽³¹⁾. De même, Larrauri et coll. ont conclu que le vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C était efficace à 94,3 % (IC à 95 % : 71,2 % à 98,8 %) chez des enfants vaccinés à l'âge de 7 mois à 5 ans plus de 1 an auparavant⁽³²⁾. Étant donné les incertitudes concernant l'immunogénicité de Menactra^{MC} chez les enfants de 2 à 10 ans et les données à l'appui de l'efficacité de ces vaccins conjugués contre le méningocoque du sérotype C, d'autres études seront nécessaires pour garantir que Menactra^{MC} offre une protection comparable à celle des vaccins conjugués contre le méningocoque du sérotype C dans ce groupe d'âge.

Table 3. Geometric mean titres by age at 28 days after vaccination with one dose of Menactra™

Tableau 3. Titres moyens géométriques selon l'âge 28 jours après l'administration d'une dose de Menactra^{MC}

Age group / Groupe d'âge	2 to 10-year-olds ^(36,37) / 2 à 10 ans ^(36,37)	11 to 18-year-olds ^(36,38,39) / 11 à 18 ans ^(36,38,39)	18 to 55-year-olds ^(36,38) / 18 à 55 ans ^(36,38)
Serogroup C / Sérotype C	354 / 354	1,924 / 1 924	3,231 / 3 231
Serogroup A / Sérotype A	1,700 / 1 700	5,483 / 5 483	3,897 / 3 897
Serogroup Y / Sérotype Y	637 / 637	1,322 / 1 322	1,750 / 1 750
Serogroup W135 / Sérotype W135	750 / 750	1,407 / 1 407	1,271 / 1 271

Table 4. Percentage of participants who achieved a ≥ 4-fold rise in antibody titres from before vaccination to 28 days after vaccination with one dose of Menactra™

Tableau 4. Pourcentage de participants dont les titres d'anticorps étaient au moins 4 fois plus élevés 28 jours après l'administration d'une dose de Menactra^{MC}

Age group / Groupe d'âge	2 to 10-year-olds ^(36,37) / 2 à 10 ans ^(36,37)	11 to 18-year-olds ^(36,38,39) / 11 à 18 ans ^(36,38,39)	18 to 55-year-olds ^(36,38) / 18 à 55 ans ^(36,38)
Serogroup C / Sérotype C	73.4% / 73,4 %	91.7% / 91,7 %	88.5% / 88,5 %
Serogroup A / Sérotype A	87.7% / 87,7 %	92.7% / 92,7 %	80.5% / 80,5 %
Serogroup Y / Sérotype Y	56.6% / 56,6 %	81.8% / 81,8 %	73.5% / 73,5 %
Serogroup W135 / Sérotype W135	91.0% / 91,0 %	96.7% / 96,7 %	89.4% / 89,4 %

Summary

Menactra™ has been shown to be non-inferior to Menomune® in all age groups, although the immune response to Menactra™ is lower in the group 2 to 10 years old than at older ages. The immunogenicity of Menactra™ has not been compared with meningococcal C conjugate products, so non-inferiority to these products cannot be determined. Immunogenicity data alone are insufficient to predict vaccine effectiveness and herd immunity. Additional studies are needed to evaluate vaccine effectiveness, vaccine impact on nasopharyngeal carriage, indirect effects of vaccine on disease rates among unvaccinated populations and non-inferiority to meningococcal C conjugate vaccines. It is expected that Menactra™ will provide longer protection than polysaccharide vaccine, but as is the case with meningococcal C

Sommaire

Menactra^{MC} s'est révélé non inférieur à Menomune^{MD} dans tous les groupes d'âge, bien que la réponse immunitaire induite par Menactra^{MC} soit plus faible dans le groupe des 2 à 10 ans que dans les groupes plus âgés. Comme l'immunogénicité de Menactra^{MC} n'a pas été comparée à celle des vaccins conjugués contre le méningocoque du sérotype C, il est impossible de déterminer la non-infériorité par rapport à ces produits. Les données sur l'immunogénicité seules sont insuffisantes pour prévoir l'efficacité du vaccin et l'immunité collective. Il faudra mener d'autres études pour évaluer l'efficacité du vaccin, son impact sur le portage nasopharyngé, ses effets indirects sur les taux de maladie dans les populations non vaccinées et sa non-infériorité par rapport aux vaccins conjugués contre le méningocoque du sérotype C. On s'attend à ce que Menactra^{MC} confère une protection plus longue que le vaccin

conjugate vaccines studies are needed to determine the duration of protection with Menactra™.

Description of Menactra™

One 0.5 mL dose of Menactra™ contains 4 µg each of serogroups A, C, Y and W135 capsular polysaccharide antigens, individually conjugated to diphtheria toxoid protein. Each dose contains a total of 48 µg of diphtheria toxoid protein carrier. Menactra™ is a sterile, clear to slightly turbid liquid. It should be checked for discoloration and particulate matter before use. There are no preservatives or adjuvants in Menactra™. It is supplied in both prefilled syringes and single-dose vials. The prefilled syringes contain no latex, but there is latex in the stopper of the vials.

Dosage and route of administration

Menactra™ is administered as a single intramuscular (IM) injection of 0.5 mL. The deltoid region is the preferred location for administration.

A study was conducted of 100 people who inadvertently received Menactra™ subcutaneously. The rates of adverse events were similar in the group that had received the vaccine subcutaneously to those in retrospective controls who had received the vaccine through the IM route. The percentage of subjects with rSBA titres $\geq 1:8$ was similar in the two groups, although the GMTs were lower for serogroups A, C and Y when the vaccine was administered subcutaneously. It is therefore not felt to be necessary to repeat the dose of Menactra™ if it is inadvertently administered subcutaneously⁽⁴⁴⁾.

Vaccination with Menactra™ does not change the need for routine diphtheria immunizations.

Storage requirements

Menactra™ should be maintained between +2° C and +8° C during transportation and storage, and should not be frozen. It should be protected from light.

Simultaneous administration with other vaccines

A study that enrolled 945 adults aged 18 to 55 years assessed immunologic response to the concomitant administration of typhoid vaccine and Menactra™ as compared with the administration of typhoid vaccine followed after 1 month by Menactra™. No difference was noted in the immunologic response to either vaccine in the two groups^(36,38). See the Adverse reactions section for information on the safety of the coadministration of typhoid vaccine and Menactra™.

The concomitant administration of Td and Menactra™ was compared with the administration of Td followed after 1 month by Menactra™ in a study involving 1,010 adolescents 11 to 17 years old^(36,38). This study found that the GMTs for diphtheria were much higher in the group that received both vaccines at the same visit. The concomitant group also had much higher GMTs for all four meningococcal serogroups. As well, the proportion achieving a ≥ 4 -fold rise in titres was higher in the concomitant group for serogroups C, Y and W135 but not for serogroup A. The GMTs in the group that received Td followed by Menactra™ were similar for serogroups C, Y and W135 and higher for serogroup A compared with the titres obtained in another study in this age group of Menactra™ alone^(36,38,39). However, the Td followed by Menactra™ group had lower percentages of individuals

polysaccharidique, mais, comme c'est le cas pour les vaccins conjugués contre le méningocoque du sérotype C, des études seront nécessaires afin de déterminer la durée de la protection conférée.

Description de Menactra^{MC}

Une dose de 0,5 mL de Menactra^{MC} renferme 4 µg de chacun des antigènes polysaccharidiques capsulaires des sérogroupes A, C, Y et W135, conjugués individuellement à une anatoxine diphtérique. Chaque dose contient au total 48 µg de vecteur protéique (anatoxine diphtérique). Menactra^{MC} est un liquide stérile, clair à légèrement trouble. Avant de l'utiliser, il faut vérifier s'il a changé de couleur ou si des particules sont visibles. Menactra^{MC} ne renferme aucun agent de conservation ni adjuvant. Il est présenté dans des seringues préremplies ou dans des fioles unidoses. Il n'y a pas de latex dans les seringues préremplies, mais il y en a dans les bouchons des fioles.

Posologie et voie d'administration

Menactra^{MC} doit être administré en une seule injection intramusculaire (IM) de 0,5 mL, de préférence dans la région deltoïde.

Une étude a été menée auprès de 100 personnes ayant reçu par inadvertance Menactra^{MC} par voie sous-cutanée. Les taux de réactions indésirables étaient similaires dans ce groupe et dans le groupe témoin rétrospectif qui avait reçu le vaccin par voie IM. On a observé dans les deux groupes un pourcentage similaire de sujets dont les titres mesurés à l'aide de sérum de lapereau étaient $\geq 1:8$, mais les TMG étaient plus bas pour les sérogroupes A, C et Y lorsque le vaccin avait été administré par voie sous-cutanée. Il n'est donc pas jugé nécessaire d'administrer une autre dose de Menactra^{MC} si le vaccin a été donné par inadvertance par voie sous-cutanée⁽⁴⁴⁾.

Chez les personnes ayant reçu Menactra^{MC}, la vaccination systématique contre la diphtérie demeure nécessaire.

Conditions d'entreposage

Menactra^{MC} doit être conservé à une température de +2 °C à +8 °C durant le transport et l'entreposage et ne doit pas être congelé. De plus, il doit être conservé à l'abri de la lumière.

Administration concomitante d'autres vaccins

Au cours d'une étude à laquelle ont participé 945 adultes âgés de 18 à 55 ans, on a évalué la réponse immunitaire à l'administration concomitante d'un vaccin contre la typhoïde et de Menactra^{MC}, comparative-ment à l'administration du vaccin contre la typhoïde suivie, 1 mois plus tard, de celle de Menactra^{MC}. Aucune différence n'a été notée en ce qui concerne la réponse immunitaire induite par l'un ou l'autre des vaccins dans les deux groupes^(36,38). Prière de consulter la section Réactions indésirables pour obtenir des renseignements sur l'innocuité de la coadministration du vaccin contre la typhoïde et de Menactra^{MC}.

L'administration simultanée du vaccin dT et de Menactra^{MC} a été comparée à l'administration du dT suivie, 1 mois plus tard, de celle de Menactra^{MC} dans une étude à laquelle participaient 1 010 adolescents de 11 à 17 ans^(36,38). Selon les résultats de cette étude, les TMG des anticorps contre la diphtérie étaient beaucoup plus élevés dans le groupe ayant reçu les deux vaccins en concomitance. Dans ce groupe, les TMG étaient aussi beaucoup plus élevés pour les quatre sérogroupes du méningocoque. De même, dans ce groupe, la proportion de sujets dont les titres avaient été multipliés par 4 ou plus était plus grande pour les sérogroupes C, Y et W135, mais pas pour le sérotype A. Les TMG dans le groupe ayant reçu le dT suivi de Menactra^{MC} étaient semblables pour les sérogroupes C, Y et W135 et plus élevés pour le sérotype A, comparativement aux titres obtenus dans une autre étude menée avec ce groupe d'âge dans laquelle Menactra^{MC} avait été administré seul^(36,38,39).

achieving a ≥ 4 -fold rise in titres at day 28 after vaccination for serogroups C, Y and W135 (82.4%, 65.1% and 87,7% respectively) than the Menactra™ alone group. This would suggest that it may be preferable to administer Td with Menactra™ if both products are needed. The tetanus GMTs were similar between the two groups. See the *Adverse reactions* section for information on the safety of the coadministration of Td and Menactra™.

No studies have assessed the safety, effectiveness or immunogenicity of concomitant administration of Menactra™ and other vaccines, such as dTap, hepatitis B, hepatitis A or human papillomavirus. In general, more than one vaccine can be administered at the same visit using separate needles, syringes and injection sites⁽⁴⁵⁾.

Revaccination

The need for reimmunization with additional doses of Menactra™ is currently unknown, as there are insufficient data to predict persistence of immunity and long-term effectiveness. Ongoing monitoring will be needed to determine whether revaccination or booster doses are required.

Individuals who previously received polysaccharide meningococcal vaccine should receive Menactra™ if the risk of meningococcal disease is ongoing. Revaccination with Menactra™ after polysaccharide vaccine in those with ongoing risk should be considered 1 to 2 years later if the polysaccharide vaccine was received at 13 to 23 months of age; 2 to 3 years later if the polysaccharide vaccine was received at 2 to 5 years of age; and 5 years later if the polysaccharide vaccine was received at ≥ 6 years of age. Since an adequate response to conjugate C vaccine has been observed with a delay of 6 months after immunization with purified polysaccharide vaccine in adults⁽¹³⁾, this remains the recommended minimum interval to receive Menactra™ after having received a polysaccharide vaccine, until further data are available.

Individuals who have received meningococcal C conjugate vaccine can receive Menactra™, and similarly those who have received Menactra™ can receive meningococcal C conjugate vaccine. Although no data exist, an interval of 1 month between products is recommended according to expert opinion.

Adverse reactions

The safety of Menactra™ has been assessed in the following three age groups: 2 to 10 years^(36,37), 11 to 18 years^(36,38,39) and 18 to 55 years^(36,38). In persons 11 to 55 years of age, six clinical trials assessed safety in a total of 7,640 participants who had received Menactra™⁽³⁶⁾. Three clinical trials assessed safety in over 2,400 children 2 to 10 years of age who received Menactra™⁽³⁶⁾. Severe local and systemic reactions were uncommon.

Local reactions: In general, local reactions tend to occur more often following Menactra™ than Menomune®. This may be due to the diphtheria toxoid carrier protein in Menactra™ or to its IM administration rather than the subcutaneous administration of Menomune®. In a summary of clinical trials, injection site pain within 7 days following Menactra™ was reported in 56.3% of persons 1 to 55 years of age⁽³⁸⁾. In children 2 to 10 years of age, pain was reported in 48.1% of Menactra™ recipients in one study⁽³⁷⁾ and 39.7% in another⁽³⁶⁾.

Toutefois, le pourcentage de sujets ayant des titres d'anticorps au moins 4 fois plus élevés 28 jours après la vaccination était plus bas pour les sérogroupes C, Y et W135 (82,4 %, 65,1 % et 87,7 %, respectivement) dans le groupe ayant reçu le dT suivi de Menactra^{MC} que dans le groupe ayant reçu uniquement Menactra^{MC}. Selon ces données, il pourrait être préférable d'administrer le dT et Menactra^{MC} simultanément si les deux produits sont nécessaires. Les TMG des anticorps contre le tétanos étaient semblables dans les deux groupes. Prière de consulter la section *Réactions indésirables* pour obtenir des renseignements sur l'innocuité de la coadministration du dT et de Menactra^{MC}.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'innocuité, l'efficacité ou l'immunogénicité associées à l'administration concomitante de Menactra^{MC} et d'autres vaccins, tels le vaccin dcaT et les vaccins contre l'hépatite B, l'hépatite A et le virus du papillome humain. En général, on peut donner plus d'un vaccin en même temps si on utilise des aiguilles, des seringues et des points d'injection différents⁽⁴⁵⁾.

Revaccination

Actuellement, on ignore s'il sera nécessaire d'administrer des doses additionnelles de Menactra^{MC}, car on ne dispose pas d'assez de données pour prévoir la persistance de l'immunité et l'efficacité à long terme. Il faudra exercer une surveillance continue pour déterminer si la revaccination ou l'administration de doses de rappel est requise.

Les personnes ayant déjà reçu un vaccin polysaccharidique contre le méningocoque devraient recevoir Menactra^{MC} si le risque de méningocoque persiste. La revaccination par Menactra^{MC} des personnes à risque continu ayant reçu le vaccin polysaccharidique doit être envisagé 1 ou 2 ans plus tard si ce dernier a été reçu entre l'âge de 13 à 23 mois; 2 ou 3 ans plus tard s'il a été reçu entre l'âge de 2 et 5 ans; et 5 ans plus tard s'il a été reçu à l'âge de ≥ 6 ans. Comme il est arrivé qu'une réponse adéquate au vaccin conjugué contre le sérotype C ne soit observée qu'après 6 mois chez des adultes ayant reçu auparavant un vaccin polysaccharidique purifié⁽¹³⁾, il s'agit là de l'intervalle minimum recommandé pour l'administration de Menactra^{MC} après le vaccin polysaccharidique, et ce, jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles.

Les personnes qui ont reçu un vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C peuvent recevoir Menactra^{MC}; de même, celles qui ont reçu Menactra^{MC} peuvent recevoir un vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C. Bien qu'il n'existe aucune donnée à ce sujet, un intervalle de 1 mois entre l'administration des produits est recommandé par les experts.

Réactions indésirables

L'innocuité de Menactra^{MC} a été évaluée dans les trois groupes d'âge suivants : 2 à 10 ans^(36,37), 11 à 18 ans^(36,38,39) et 18 à 55 ans^(36,38). Pour ce qui est des personnes de 11 à 55 ans, six essais cliniques visant à évaluer l'innocuité de Menactra^{MC} ont été menés auprès de 7 640 personnes⁽³⁶⁾. Trois essais cliniques ont été réalisés pour évaluer l'innocuité de Menactra^{MC} chez plus de 2 400 enfants âgés de 2 à 10 ans⁽³⁶⁾. Les réactions locales et générales graves n'étaient pas fréquentes.

Réactions locales : En général, les réactions locales sont plus fréquentes après l'administration de Menactra^{MC} que de Menomune^{MD}, ce qui pourrait être attribuable à l'anatoxine diphtérique que renferme Menactra^{MC} ou encore à sa voie d'administration (IM), Menomune^{MD} étant administré par voie sous-cutanée. D'après un résumé des essais cliniques, 56,3 % des personnes de 11 à 55 ans ont signalé une douleur au point d'injection dans les 7 jours suivant l'administration de Menactra^{MC}⁽³⁸⁾. Pour ce qui est des enfants de 2 à 10 ans, 48,1 % ont ressenti une douleur après l'injection de Menactra^{MC} dans une étude⁽³⁷⁾ et 39,7 %, dans une autre étude⁽³⁶⁾.

In adults, pain occurred more commonly at the typhoid vaccine injection site (75.2%) than the Menactra™ injection site (46.5%) when these two vaccines were administered at the same visit^(36,38). Similarly when Menactra™ and Td were administered at the same visit to children aged 11 to 17, more local reactions were reported from the Td injection site than the Menactra™ site (70.9% reported pain from the Td site versus 52.9% from the Menactra™ site)^(36,38). Reactions were no more common at the Menactra™ injection site when the Td and Menactra™ were administered at the same visit than when Menactra™ was administered 1 month after Td. No studies have assessed the impact of administering Menactra™ followed by Td or dTap. These combinations have the potential to result in increased local reactions because of the concentration of diphtheria toxoid in Menactra™.

Systemic reactions: The frequency of systemic reactions was similar in both the Menactra™ and Menomune® groups⁽³⁶⁻³⁹⁾. In a summary of studies, headache and fatigue were the most commonly reported adverse reactions within 7 days of vaccination. Headache was reported in 40.3% of those aged 15 to 25⁽³⁸⁾, 37.4% of those aged 26 to 55⁽³⁸⁾ and 44.8% of those aged 11 to 18⁽³⁹⁾ who had received Menactra™. In these same age groups fatigue was reported in 34.0%⁽³⁸⁾, 29.1%⁽³⁸⁾ and 28.2%⁽³⁹⁾ respectively. The most frequently reported adverse effects within 7 days of vaccination in those aged 2 to 19 years were fussiness (35.2%) and drowsiness (26.0%)⁽³⁷⁾. No serious systemic reactions attributable to the vaccine were reported in these trials.

A study that concomitantly administered typhoid vaccine and Menactra™ to adults compared the rates of adverse events with those of a group that received typhoid vaccine followed after 1 month by Menactra™^(36,38). Systemic reactions such as headache and fatigue occurred more often in the group that received concomitant typhoid vaccine and Menactra™, but the rates of these adverse events were similar to those reported after the typhoid vaccine was given alone⁽³⁶⁾. In a study in 11 to 17-year-olds, adverse systemic reactions were reported more frequently after Menactra™ and Td had been administered concomitantly than when Menactra™ had been administered 1 month after Td. However, in general the rates of adverse events in the Menactra™ and Td group were similar to those reported in other studies after Menactra™ alone⁽³⁸⁾. As well, headache and fatigue, the most common reactions, occurred at a rate in the concomitant group similar to that reported after the Td vaccine alone⁽³⁶⁾.

Guillain-Barré Syndrome (GBS): Post-marketing surveillance using the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) in the United States has identified 17 cases of GBS occurring within 6 weeks of receipt of Menactra™. The cases of GBS occurred between 2 and 33 days after vaccination with a mean of 15.7 days and a median of 14 days. The cases were reported to be significantly clustered around days 9 to 15, and this clustering was more than would be expected by chance ($p = 0.012$). No cases reported symptoms compatible with *Campylobacter jejuni*, a leading cause of GBS. One stool culture and one serologic test for *C. jejuni* were negative. Fifteen of the 17 cases occurred in adolescents between the ages of 11 and 19 years, which is the age group most commonly being vaccinated with Menactra™ in the United States. The other two cases were 30 and 43 years of age.

An analysis of the risk of GBS in the 11 to 19 age group was conducted. Background rates of GBS in this age group were determined from two sources, the Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) and the Vaccine Safety Datalink (VSD). The rate

Chez les adultes, la douleur était plus courante au point d'injection du vaccin contre la typhoïde (75,2 %) qu'au point d'injection de Menactra^{MC} (46,5 %) lorsque les deux vaccins étaient administrés simultanément^(36, 38). De même, lorsque Menactra^{MC} et le dT étaient administrés en concomitance à des enfants de 11 à 17 ans, les réactions locales étaient plus nombreuses au point d'injection du dT qu'à celui de Menactra^{MC} (70,9 % au point d'injection du dT contre 52,9 % au point d'injection de Menactra^{MC})⁽³⁶⁻³⁸⁾. Les réactions n'étaient pas plus courantes au point d'injection de Menactra^{MC} lorsque le dT et Menactra^{MC} étaient administrés en concomitance que lorsque Menactra^{MC} était administré 1 mois après le dT. Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer les conséquences de l'administration de Menactra^{MC} suivie de celle du dT ou du dcaT. Ces combinaisons pourraient entraîner des réactions locales accrues en raison de la concentration de l'anatoxine diphtérique dans Menactra^{MC}.

Réactions générales : Les réactions générales étaient aussi fréquentes dans le groupe Menactra^{MC} que dans le groupe Menomune^{MD(36-39)}. Dans un résumé des études, les réactions indésirables les plus courantes dans les 7 jours suivant la vaccination étaient les céphalées et la fatigue. Des céphalées ont été mentionnées par 40,3 % des personnes âgées de 15 à 25 ans⁽³⁸⁾, 37,4 % de celles âgées de 26 à 55 ans⁽³⁸⁾ et 44,8 % de celles âgées de 11 à 18 ans⁽³⁹⁾ qui avaient reçu Menactra^{MC}. Dans les mêmes groupes, 34,0 %⁽³⁸⁾, 29,1 %⁽³⁸⁾ et 28,2 %⁽³⁹⁾ des sujets, respectivement, ont fait état de fatigue. Les réactions indésirables le plus souvent constatées dans les 7 jours suivant la vaccination chez les 2 à 19 ans étaient l'irritabilité (35,2 %) et la somnolence (26,0 %) ⁽³⁷⁾. Aucune réaction générale grave attribuable au vaccin n'a été observée durant ces essais.

Dans une étude au cours de laquelle on a administré simultanément un vaccin contre la typhoïde et Menactra^{MC} à des adultes, on a comparé les taux de réactions indésirables par rapport à ceux d'un groupe qui avait reçu le vaccin contre la typhoïde suivi, 1 mois plus tard, de Menactra^{MC(36,38)}. Les réactions générales telles que les céphalées et la fatigue étaient plus fréquentes dans le groupe qui avait reçu les deux vaccins en même temps, mais les taux de ces réactions indésirables étaient semblables à ceux enregistrés après l'administration du vaccin contre la typhoïde seul⁽³⁶⁾. Dans une étude réalisée chez des adolescents de 11 à 17 ans, des réactions générales indésirables ont été signalées plus fréquemment après la coadministration de Menactra^{MC} et du dT que lorsque Menactra^{MC} avait été administré 1 mois après le dT. En général, toutefois, les taux de réactions indésirables dans le groupe Menactra^{MC} et dT étaient similaires à ceux mesurés dans d'autres études après l'administration de Menactra^{MC} seul⁽³⁸⁾. De même, les taux de céphalées et de fatigue, réactions les plus courantes, étaient semblables dans le groupe ayant reçu simultanément les deux vaccins et dans le groupe ayant reçu le dT seul⁽³⁶⁾.

Syndrôme de Guillain-Barré (SGB) : La surveillance postcommercialisation effectuée par le biais du Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) aux États-Unis a permis de recenser 17 cas de SGB survenus dans les 6 semaines ayant suivi l'administration de Menactra^{MC}. Le syndrome s'est manifesté de 2 à 33 jours après la vaccination, la moyenne étant de 15,7 jours et la médiane, de 14 jours. Les cas étaient significativement concentrés autour des jours 9 à 15, et cette concentration était trop grande pour être attribuée au hasard ($p = 0,012$). Aucun cas n'a mentionné de symptômes compatibles avec une infection à *Campylobacter jejuni*, l'une des principales causes de SGB. Une culture de selles et une épreuve sérologique de détection de *C. jejuni* ont donné des résultats négatifs. Quinze des 17 cas étaient des adolescents âgés de 11 à 19 ans, ce groupe d'âge étant celui qui est le plus couramment vacciné par Menactra^{MC} aux États-Unis. Les deux autres cas avaient 30 et 43 ans.

Une analyse du risque de SGB chez les 11 à 19 ans a été effectuée. Le taux de base de SGB dans ce groupe a été déterminé au moyen de deux sources, le Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) et le Vaccine Safety Datalink (VSD). Le VAERS a calculé le taux de SGB par

of GBS from VAERS was calculated per person-month based on the number of doses of vaccine distributed to that age group. Using background GBS rates from HCUP (0.11 per 100,000 person-months in 11 to 19-year-olds), the VAERS reported rate of GBS was 1.78 times higher (95% CI, 1.02 to 2.85). Using background rates from VSD (0.11 per 100,000 person-months) and adjusting for seasonal variation, the VAERS reported rate of GBS was 1.77 times higher (95% CI, 0.96 to 3.07).

Using the relative risk of GBS after vaccination of 1.78 based on the HCUP data, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in the United States estimated that 1.25 (95% CI, 0.058 to 5.99) excess cases of GBS can be anticipated for every 1 million doses of vaccine distributed to persons 11 to 19 years of age. The CDC indicated that substantial uncertainty exists regarding this risk estimate. Because of the limitation of the data indicating a small risk of GBS and the ongoing risk of meningococcal disease, the CDC did not make any changes to their recommendation to use Menactra™ to vaccinate adolescents, college freshmen living in dormitories and others at high risk of meningococcal disease. The CDC recommended that Menactra™ not be used in those with a past history of GBS, although people at especially high risk of meningococcal disease, such as some microbiologists, might consider immunization⁽⁴⁶⁾. It should be noted that monovalent meningococcal C conjugate vaccines are not licensed in the United States, and therefore Menactra™ is the only conjugate meningococcal vaccine available there.

Health care providers should report cases of GBS temporally associated with Menactra™ to their local public health authority.

Contraindications and precautions

Menactra™ should not be used in anyone who has experienced an anaphylactic reaction to a previous meningococcal vaccine or any of its components. Individuals with a prior history of anaphylaxis to other meningococcal or diphtheria-containing vaccines should be evaluated in an attempt to determine the component responsible for the allergic reaction. Individuals with a known anaphylactic allergy to latex should not receive Menactra™ that has come from the vial, since the vial stopper contains latex. The prefilled syringe preparation does not contain latex.

Although the risk of recurrent GBS is unknown, caution should be used in administering Menactra™ to an individual with a previous episode of GBS especially when alternate products are available. For individuals aged ≥ 2 years with a history of GBS, a polysaccharide vaccine is preferred for short-term protection as no association with GBS has been described for any meningococcal polysaccharide vaccine, despite extensive use for more than 30 years. For extended protection against serogroup C IMD, a monovalent conjugate C product is preferred. For extended protection against serogroups A, Y and W135, the risk of recurrence of GBS should be balanced against the risk of IMD and the patient appropriately informed.

Menactra™ has not been studied in immunocompromised individuals. As with other inactivated vaccines, its effectiveness may be decreased in these individuals.

Menactra™ has not been studied in pregnant or breastfeeding women so should only be used if the benefits outweigh the risks.

personnes-mois selon le nombre de doses de vaccin distribuées dans ce groupe d'âge. Il a obtenu des taux de SGB 1,78 fois supérieurs (IC à 95 % : 1,02 à 2,85) au taux de base mesuré par le HCUP (0,11 pour 100 000 personnes-mois dans le groupe des 11 à 19 ans). De même, il a obtenu des taux de SGB 1,77 fois supérieurs (IC à 95 % : 0,96 à 3,07) au taux de base mesuré par le VSD (0,11 pour 100 000 personnes-mois), après ajustement en fonction des variations saisonnières.

En s'appuyant sur le risque relatif de SGB après la vaccination qui a été établi à 1,78 au moyen des données du HCUP, les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis ont estimé à 1,25 (IC à 95 % : 0,058 à 5,99) le nombre de cas excédentaires de SGB prévisibles pour chaque million de doses de vaccin distribuées dans le groupe des 11 à 19 ans. Les CDC ont indiqué que cette estimation du risque comportait un fort degré d'incertitude. En raison des limites des données indiquant un faible risque de SGB et du risque continu de méningococcie, les CDC n'ont aucunement modifié leur recommandation en faveur de l'utilisation de Menactra^{MC} pour la vaccination des adolescents, des étudiants de collège de première année qui vivent dans des dortoirs et des autres personnes à risque élevé de méningococcie. Les CDC ont recommandé que Menactra^{MC} ne soit pas utilisé chez les personnes ayant des antécédents de SGB, même si certaines personnes à risque particulièrement élevé de méningococcie, tels certains microbiologistes, pourraient envisager l'immunisation⁽⁴⁶⁾. Il faut noter que les vaccins conjugués monovalents contre le méningocoque du sérotype C ne sont pas homologués aux États-Unis et que Menactra^{MC} est donc le seul vaccin conjugué contre le méningocoque autorisé dans ce pays.

Les professionnels de la santé devraient déclarer aux autorités sanitaires locales les cas de SGB temporellement associés à l'administration de Menactra^{MC}.

Contre-indications et précautions

Menactra^{MC} ne doit pas être donné à des personnes ayant déjà eu des réactions anaphylactiques à un vaccin contre le méningocoque ou à l'un de ses composants. Les personnes ayant des antécédents de réactions anaphylactiques à d'autres vaccins contre le méningocoque ou vaccins à composants diphtériques devraient subir un examen visant à préciser le composant responsable de la réaction allergique. Les personnes présentant une allergie anaphylactique connue au latex ne devraient pas recevoir de dose de Menactra^{MC} provenant d'une fiole, car le capuchon renferme du latex. La seringue préremplie ne contient pas de latex.

Bien que le risque de récurrence du SGB ne soit pas connu, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Menactra^{MC} à une personne ayant déjà eu un épisode de SGB, particulièrement lorsque des produits de substitution peuvent être utilisés. Pour les personnes de ≥ 2 ans ayant des antécédents de SGB, il est préférable de donner un vaccin polysaccharidique pour une protection à court terme, car aucune association entre un vaccin polysaccharidique contre le méningocoque et le SGB n'a été décrite malgré l'utilisation massive de ce vaccin depuis plus de 30 ans. Pour une protection de plus longue durée contre la MI de sérotype C, un vaccin conjugué monovalent contre le sérotype C est privilégié. Lorsqu'on veut obtenir une protection de longue durée contre les sérotypes A, Y et W135, il faut mettre en balance le risque de récurrence du SGB et le risque de MI, et il faut bien informer le patient.

Menactra^{MC} n'a pas été évalué chez les personnes immunodéprimées. Comme c'est le cas avec d'autres vaccins inactivés, son efficacité pourrait être réduite chez de telles personnes.

Menactra^{MC} n'a pas été évalué chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent. Il ne faut donc l'utiliser chez ces femmes que lorsque les avantages l'emportent sur les risques.

Recommended usage

Preamble: IMD is relatively uncommon in Canada with an annual rate since 1995 of ≤ 1.1 per 100,000 per year. The burden of meningococcal disease is mainly related to serogroups C and B. No vaccine is currently available in Canada to protect against serogroup B disease. The burden of disease from serogroups Y, W135 and A is very small and has remained relatively stable in Canada over the years. It should be noted, however, that the epidemiology of meningococcal serogroups changes with time and within specific geographic locations, and these serogroups could become more common in the future. As well, the median age of people affected by serogroups Y and A is older (44 and 45 years respectively), which means that routine immunization programs aimed at children and adolescents may not have a significant impact on the burden of disease caused by these serogroups. Three very effective monovalent meningococcal C conjugate vaccines are available in Canada, although the duration of protection of these vaccines remains uncertain. Protection for those vaccinated in early infancy appears to be low 1 or more years after vaccination. However, good effectiveness of > 1 year's duration has been demonstrated in those vaccinated at older ages^(31,32). The effectiveness of Menactra™ has not been assessed and its immunogenicity has not been compared with meningococcal C conjugate vaccines.

Vaccination against serogroups A, Y and W135 will result in only a limited decrease in the burden of IMD given that these serogroups are relatively uncommon. Furthermore, concerns regarding GBS possibly associated with Menactra™, which is estimated to result in 1.25 excess cases of GBS per 1,000,000 doses distributed, warrants a cautious approach to the use of this vaccine in Canada, as alternatives, such as meningococcal C conjugate vaccines, are available. Careful attention should be paid to post-marketing surveillance in Canada and the United States to better understand the possible relation between Menactra™ and GBS.

Because of the relative rarity of serogroups A, Y and W135 in the population and the possible risk of GBS related to Menactra™, the use of this vaccine should be considered only in individuals or circumstances when serogroups A, Y or W135 occur with increased frequency. In these groups, Menomune® could also be considered, although Menomune® produces less than optimal response in children < 10 years of age and induces immunologic hyporesponsiveness; the clinical significance of this is not known. Therefore, Menactra™ is recommended in high-risk groups when long-term protection is needed and when repeated vaccination with Menomune® would have been required if this product had been used.

High-risk use: Menactra™ is recommended for persons 2 to 55 years of age in the following high-risk groups:

- persons with anatomic or functional asplenia (see below for information regarding splenectomy);
- persons who have complement, properdin or factor D deficiencies;
- travellers for whom meningococcal vaccine is indicated or required, including pilgrims to the Hajj in Mecca. Vaccine should be provided at least 2 weeks before departure if possible (see below for further advice to travelers);
- research, industrial and clinical laboratory personnel who are routinely exposed to *N. meningitidis*;
- military recruits.

NACI has assessed that there is fair rationale to recommend

Usage recommandé

Préambule : La MI est relativement rare au Canada, le taux annuel depuis 1995 s'établissant à ≤ 1.1 pour 100 000 par année. Les cas de méningococcie sont surtout attribuables aux sérogroupes C et B. Aucun vaccin n'est actuellement offert au Canada contre le séro groupe B. Le nombre de cas de MI attribuables aux sérogroupes Y, W135 et A est très faible et est demeuré relativement stable au Canada au fil des ans. Il convient toutefois de noter que l'épidémiologie des sérogroupes de méningocoque se modifie avec le temps et à l'intérieur de certaines régions géographiques et que les sérogroupes moins courants pourraient le devenir davantage dans l'avenir. Par ailleurs, l'âge médian des personnes infectées par les sérogroupes Y et A est plus grand (44 et 45 ans, respectivement), et, par conséquent, les programmes d'immunisation systématique destinés aux enfants et aux adolescents pourraient ne pas réduire de façon importante le nombre de cas de maladie dus à ces sérogroupes. Trois vaccins conjugués monovalents très efficaces contre le méningocoque du séro groupe C sont disponibles au Canada, bien que la durée de la protection conférée par ces vaccins demeure incertaine. Le vaccin administré dans les premiers mois de la vie semble ne conférer qu'une faible protection 1 an ou plus après la vaccination. Toutefois, chez les personnes vaccinées à un âge plus avancé, l'efficacité du vaccin est bonne après > 1 an^(31,32). L'efficacité de Menactra^{MC} n'a pas été évaluée, et son immunogénicité n'a pas été comparée à celle des vaccins conjugués contre le méningocoque du séro groupe C.

La vaccination contre les sérogroupes A, Y et W135 n'entraînera qu'une faible diminution du nombre de cas de MI étant donné que ces sérogroupes sont relativement rares. Par ailleurs, vu les inquiétudes concernant une possible association entre le SGB et Menactra^{MC}, qui, selon les estimations, se traduirait par 1,25 cas excédentaires de SGB pour un million de doses distribuées, il convient d'utiliser avec prudence ce vaccin au Canada, particulièrement si l'on considère que l'on peut employer d'autres vaccins, tels les vaccins conjugués contre le méningocoque du séro groupe C. Il faudra prêter une grande attention à la surveillance postcommercialisation au Canada et aux États-Unis pour mieux comprendre la possible relation entre Menactra^{MC} et le SGB.

Vu la rareté relative des sérogroupes A, Y et W135 dans la population et le risque d'une possible association entre le SGB et Menactra^{MC}, l'utilisation de ce vaccin ne devrait être envisagée que pour les personnes davantage exposées aux sérogroupes A, Y ou W135 ou les situations dans lesquelles ces sérogroupes sont plus fréquents. Chez ces personnes, l'utilisation de Menomune^{MD} pourrait aussi être envisagée, bien que ce vaccin induise une réponse sous-optimale chez les enfants de < 10 ans et une hyporéactivité immunologique, réponses dont la portée clinique est mal comprise. Par conséquent, Menactra^{MC} est recommandé pour les groupes à risque élevé lorsqu'une protection de longue durée est requise et qu'une vaccination répétée par Menomune^{MD} aurait été nécessaire si ce produit avait été utilisé.

Personnes à risque élevé : Menactra^{MC} est recommandé pour les personnes de 2 à 55 ans qui font partie des groupes à risque élevé suivants :

- personnes présentant une asplénie anatomique ou fonctionnelle (voir plus loin pour des renseignements concernant la splénectomie);
- personnes présentant des déficits en complément, en properdine ou en facteur D;
- voyageurs pour qui le vaccin contre le méningocoque est indiqué ou requis, notamment les pèlerins qui se rendent à La Mecque durant le hajj. Le vaccin doit être donné au moins 2 semaines avant le départ si possible (voir plus loin pour d'autres conseils aux voyageurs);
- employés de laboratoires de recherche, de laboratoires industriels et de laboratoires cliniques fréquemment exposés à *N. meningitidis*;
- recrues militaires.

Menactra™ as outlined above – strength of recommendation B (Table 5). The available evidence comes from immunogenicity studies in healthy people, and so it has been assessed as a level of evidence of II-2 for healthy people and level of evidence of III for immunocompromised people. One published study supports the possible association of GBS and Menactra™ in adolescents 11 to 19 years of age. The risk in the above groups has not been studied so the level of evidence to support a possible association in these groups is assessed as III.

Table 5. Quality and strength of evidence

Level of evidence^(47,48)

- I Evidence obtained from at least one properly randomized, controlled trial.
- II-1 Evidence obtained from well-designed, controlled trials without randomization.
- II-2 Evidence obtained from well-designed cohort or case-control analytic studies, preferably from more than one centre or research group (including immunogenicity studies).
- II-3 Evidence obtained from comparisons between times or places with or without the intervention. Dramatic results in uncontrolled experiments could also be included in this category.
- III Opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees.

Strength of recommendations

- A There is good evidence to recommend the clinical preventive action.
- B There is fair evidence to recommend the clinical preventive action.
- C The existing evidence is conflicting and does not allow a recommendation for or against the clinical preventive action; however other factors may influence decision-making.
- D There is fair evidence to recommend against the clinical preventive action.
- E There is good evidence to recommend against the clinical preventive action.
- I There is insufficient evidence (in quantity or quality) to make a recommendation; however other factors may influence decision-making.

The following describes the preferred products for contact follow-up and outbreak management:

- Close contacts of persons with meningococcal disease caused by serogroups A, C, Y or W135 (see below for the definition of close contacts)
 - For susceptible contacts of persons with serogroup C meningococcal disease, meningococcal C conjugate vaccine is preferred.
 - For susceptible contacts of serogroup A, Y and W135, Menactra™ is preferred if the recipient is between 2 and 10 years of age. For older age groups, either Menactra™ or Menomune® can be used, unless the individual is likely to require long-term protection or meningococcal vaccine again in the future, in which case Menactra™ is preferred.

NACI has assessed that there is fair rationale to recommend the use of Menactra™ as outlined above – strength of recommendation B (Table 5). Menactra™ has not been specifically studied in close contacts so the level of evidence is assessed as III.

Le CCNI estime qu'il existe des preuves acceptables pour recommander l'utilisation de Menactra^{MC} dans les groupes susmentionnés – fermeté de la recommandation : B (tableau 5). Comme les preuves disponibles proviennent d'études d'immunogénicité menées chez des personnes en bonne santé, le niveau de preuve a été établi à II-2 pour les personnes en bonne santé et à III pour les personnes immunodéprimées. Une étude publiée semble confirmer une possible association entre le SGB et Menactra^{MC} chez les adolescents de 11 à 19 ans. Comme le risque dans les groupes susmentionnés n'a pas été étudié, le niveau de preuve relatif à une possible association dans ces groupes a été établi à III.

Tableau 5. Qualité et fermeté des preuves

Niveau de preuve^(47,48)

- I Données obtenues dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.
- II-1 Données obtenues dans le cadre d'essais comparatifs bien conçus, sans randomisation.
- II-2 Données obtenues dans le cadre d'études analytiques de cohortes ou cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche (y compris les études d'immunogénicité).
- II-3 Données obtenues à partir de comparaisons entre des périodes ou des endroits, avec ou sans intervention. Les résultats spectaculaires d'expériences non comparatives pourraient figurer dans cette catégorie.
- III Opinions exprimées par des sommités dans le domaine et reposant sur l'expérience clinique, des études descriptives ou des rapports de comités d'experts.

Fermeté des recommandations

- A Il existe des preuves suffisantes pour recommander la mesure préventive clinique.
- B Il existe des preuves acceptables pour recommander la mesure préventive clinique.
- C Les preuves qui existent sont contradictoires et ne permettent pas de recommander ou de déconseiller la mesure préventive clinique; toutefois, d'autres facteurs pourraient influencer sur la prise de décisions.
- D Il existe des preuves acceptables pour déconseiller la mesure préventive clinique.
- E Il existe des preuves suffisantes pour déconseiller la mesure préventive clinique.
- I Il n'existe pas de preuves suffisantes (en quantité ou en qualité) pour formuler une recommandation; toutefois, d'autres facteurs pourraient influencer sur la prise de décisions.

Voici les produits privilégiés pour le suivi des contacts et la lutte contre les éclosons :

- Contacts étroits des personnes atteintes d'une méningococcie causée par les sérogroupe A, C, Y ou W135 (voir plus loin la définition des contacts étroits)
 - Pour les contacts réceptifs des personnes atteintes d'une méningococcie du sérogroupe C, le vaccin conjugué contre le méningocoque du sérogroupe C est privilégié.
 - Pour les contacts réceptifs des personnes atteintes d'une méningococcie des sérogroupe A, Y ou W135, Menactra^{MC} est privilégié si le receveur est âgé de 2 à 10 ans. Pour les contacts plus vieux, on peut utiliser soit Menactra^{MC} soit Menomune^{MD}, à moins que le contact ne nécessite probablement une protection de longue durée ou doive recevoir le vaccin antiméningococcique dans l'avenir, auquel cas Menactra^{MC} est privilégié.

Le CCNI estime qu'il existe des preuves acceptables pour recommander l'utilisation de Menactra^{MC} chez les personnes susmentionnées – fermeté de la recommandation : B (tableau 5). Comme Menactra^{MC} n'a pas été étudié expressément chez les contacts étroits, le niveau de preuve a été établi à III.

- To control outbreaks caused by serogroups A, C, Y or W135. Consultation with public health officials and/or experts in communicable disease is important in the assessment and control of meningococcal disease outbreaks in various settings, and reference to published guidelines should be made⁽⁴⁹⁾.
 - For control of outbreaks caused by serogroup C meningococcal disease, meningococcal C conjugate vaccine is preferred unless there are indications for broader serogroup protection.
 - For control of outbreaks caused by serogroups A, Y and W135, Menactra™ is preferred.

NACI has assessed that there is fair rationale to recommend the use of Menactra™ as outlined above – strength of recommendation B (Table 5). Menactra™ has not been specifically studied for outbreak control so the level of evidence is assessed as III.

People with human immunodeficiency virus (HIV) are likely at increased risk of meningococcal disease⁽⁵⁰⁾. Although the effectiveness of Menactra™ in individuals with HIV is not known, the vaccine can be considered for this group.

NACI has assessed that there is insufficient evidence to make a recommendation for Menactra™ for people with HIV – strength of recommendation I (Table 5). Menactra™ has not been specifically studied in HIV-positive individuals so the level of evidence is assessed as III.

Because of the proven effectiveness of meningococcal C conjugate vaccines in children aged 2 to 10 years and the possibility of lower effectiveness with Menactra™, a dose of meningococcal C conjugate vaccine is also appropriate for high-risk individuals, as outlined above, who are 2 to 10 years of age and receive Menactra™. Meningococcal C conjugate vaccines and Menactra™ should be given with at least a 1 month interval between each product. Menactra™, which provides a broader spectrum of serogroup protection, should be administered first.

NACI has assessed that there is fair rationale for the above recommendation – strength of recommendation B (Table 5). There have been no specific studies of the above strategy, so the level of evidence is assessed as III.

Menactra™ is not currently approved for use in children < 2 years of age. Further studies on immunogenicity and safety are required in this age group. Menactra™ should be given to high-risk children as outlined above once they turn 2 years of age.

NACI has assessed that there is fair rationale to recommend against the use of Menactra™ in children < 2 years of age – strength of recommendation D (Table 5). Menactra™ has not been specifically studied in this age group, so the level of evidence is assessed as III.

For adults ≥ 56 years of age, Menactra™ can be considered if indicated.

NACI has assessed that there is insufficient evidence to make a recommendation regarding the use of Menactra™ in adults ≥ 56 years of age – strength of recommendation I (Table 5). Menactra™ has not been specifically studied in this age group, so the level of evidence is assessed as III.

- Lutte contre les écloisions causées par les sérogroupes A, C, Y ou W135. Il est important de consulter les autorités sanitaires ou des experts dans le domaine des maladies transmissibles pour évaluer et maîtriser les écloisions de méningococcie dans divers milieux. De plus, il convient de se reporter aux lignes directrices publiées⁽⁴⁹⁾.
 - Pour lutter contre les écloisions causées par le séro groupe C, le vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C est privilégié, à moins qu'une protection contre davantage de sérogroupes ne soit indiquée.
 - Pour lutter contre les écloisions causées par les sérogroupes A, Y ou W135, Menactra^{MC} est privilégié.

Le CCNI estime qu'il existe des preuves acceptables pour recommander l'utilisation de Menactra^{MC} dans les situations susmentionnées – fermeté de la recommandation : B (tableau 5). Comme Menactra^{MC} n'a pas été étudié expressément pour la lutte contre les écloisions, le niveau de preuve a été établi à III.

Les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) présentent un risque probablement plus élevé de méningococcie⁽⁵⁰⁾. Bien que l'efficacité de Menactra^{MC} chez les personnes infectées par le VIH ne soit pas établie, le vaccin peut être envisagé pour ce groupe.

Le CCNI estime qu'il n'existe pas de preuves suffisantes pour formuler une recommandation concernant l'utilisation de Menactra^{MC} chez les personnes infectées par le VIH – fermeté de la recommandation : I (tableau 5). Comme Menactra^{MC} n'a pas été étudié expressément chez les personnes positives pour le VIH, le niveau de preuve a été établi à III.

En raison de l'efficacité prouvée des vaccins conjugués contre le méningocoque du séro groupe C chez les enfants de 2 à 10 ans et de la possibilité d'une efficacité moindre de Menactra^{MC}, une dose de vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C est également indiquée pour les personnes à risque élevé, comme celles mentionnées ci-dessus, qui sont âgées de 2 à 10 ans et qui reçoivent Menactra^{MC}. Le vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C et Menactra^{MC} doivent être donnés à au moins 1 mois d'intervalle. Menactra^{MC}, qui confère une protection contre un plus grand nombre de sérogroupes, devrait être administré le premier.

Le CCNI estime qu'il existe des preuves acceptables à l'appui de la recommandation qui précède – fermeté de la recommandation : B (tableau 5). Comme aucune étude n'a été menée pour évaluer la stratégie décrite ci-dessus, le niveau de preuve a été établi à III.

Actuellement, Menactra^{MC} n'est pas approuvé pour les enfants de < 2 ans. Il faudra réaliser d'autres études d'immunogénicité et d'innocuité dans ce groupe d'âge. Menactra^{MC} devrait être administré aux enfants à risque élevé conformément à ce qui précède lorsque ces enfants atteindront l'âge de 2 ans.

Le CCNI estime qu'il existe des preuves acceptables pour déconseiller l'utilisation de Menactra^{MC} chez les enfants de < 2 ans – fermeté de la recommandation : D (tableau 5). Comme Menactra^{MC} n'a pas été étudié expressément chez les personnes de ce groupe d'âge, le niveau de preuve a été établi à III.

Menactra^{MC} peut être considéré comme indiqué chez les adultes de ≥ 56 ans.

Le CCNI estime qu'il n'existe pas de preuves suffisantes pour formuler une recommandation concernant l'utilisation de Menactra^{MC} chez les adultes de ≥ 56 ans – fermeté de la recommandation : I (tableau 5). Comme Menactra^{MC} n'a pas été étudié expressément chez les personnes de ce groupe d'âge, le niveau de preuve a été établi à III.

Splenectomy: When elective surgical splenectomy is being planned, Menactra™ and all other recommended vaccines should be administered at least 2 weeks before removal of the spleen, if possible. If this is not possible, as in an emergency splenectomy, Menactra™ and other vaccines should be given 2 weeks after splenectomy. If the patient is discharged earlier and there is a concern that he/she might not return, vaccination should be carried out before discharge⁽⁵¹⁾.

Advice to travellers: Health care providers advising Canadian travellers should remain current with global meningococcal activity. The Committee to Advise on Tropical Medicine and Travel (CATMAT) provides guidelines for health care providers counselling Canadian international travellers on meningococcal vaccination. In deciding on the need for immunization, there should be particular consideration of the destination to be visited, the nature and duration of exposure, and the age and health of the traveller. Current meningococcal outbreak information can be obtained through the Public Health Agency of Canada, Travel Medicine Program (<http://www.travelhealth.gc.ca>) and the World Health Organization (WHO) (http://www.who.int/csr/don/archive/disease/meningococcal_disease/en/).

Close contacts: Close contacts of individuals with meningococcal infections are at increased risk of IMD; this risk is greatest for household contacts. The vaccination status of close contacts, including the type of meningococcal vaccine, the number of doses and age at vaccine administration should be determined. Vaccination of susceptible close contacts, in addition to chemoprophylaxis, should be considered when the serogroup is vaccine preventable, as it may further reduce the risk of subsequent meningococcal disease; vaccination should be carried out as soon as possible. The increased risk of disease for household contacts persists for up to 1 year after disease in the index case and beyond any protection from antibiotic chemoprophylaxis. In general, this prolonged risk is not seen among other contacts who do not have ongoing exposure.

The following individuals are considered close contacts for whom immunoprophylaxis and chemoprophylaxis should be given:

- household contacts of a case;
- persons who share sleeping arrangements with the case;
- persons who have direct contaminations of their nose or mouth with the oral/nasal secretions of a case (e.g. kissing on the mouth, shared cigarettes, shared drinking bottles);
- children and staff in child care and nursery school facilities.

The following individuals are close contacts who should receive only chemoprophylaxis (not immunoprophylaxis):

- health care workers who have had intensive unprotected contact (without wearing a mask) with infected patients (i.e. intubating, resuscitating or closely examining the oropharynx);
- airline passengers sitting immediately on either side of the case (but not across the aisle) when the total time spent aboard the aircraft was at least 8 hours.

Routine use: For most jurisdictions, the current epidemiology of serogroups A, Y and W135 does not support the routine use of Menactra™. Furthermore, the possible association between GBS and Menactra™ warrants further monitoring, both because of the potential seriousness of GBS and because adverse events associated with a particular vaccine potentially jeopardize the public's confidence in all vaccines.

Splénectomie : Lorsqu'une splénectomie chirurgicale non urgente est prévue, Menactra^{MC} et tous les autres vaccins recommandés doivent être administrés au moins 2 semaines avant l'ablation de la rate, si possible. Si c'est impossible, comme dans le cas d'une splénectomie urgente, Menactra^{MC} et les autres vaccins doivent être donnés 2 semaines après la splénectomie. Si le patient obtient son congé avant ce délai et qu'on croit possible qu'il ne revienne pas, le vaccin devrait être donné avant le congé⁽⁵¹⁾.

Conseils aux voyageurs : Les professionnels de la santé qui donnent des conseils aux voyageurs canadiens devraient se tenir au courant de l'activité méningococcique dans le monde. Le Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV) fournit des lignes directrices aux professionnels de la santé qui donnent des conseils sur la vaccination contre le méningocoque aux voyageurs canadiens qui se rendent à l'étranger. Au moment de décider si l'immunisation est nécessaire, il faut prendre particulièrement en considération la destination du voyageur, la nature et la durée de l'exposition ainsi que l'âge et l'état de santé du voyageur. De l'information à jour sur les éclosions de méningococcie peut être obtenue auprès du Programme de médecine des voyages de l'Agence de santé publique du Canada (http://www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/index_f.html) et auprès de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) (http://www.who.int/csr/don/archive/disease/meningococcal_disease/en/, en anglais seulement).

Contacts étroits : Les contacts étroits des personnes infectées par le méningocoque courent un risque accru de MI; le risque est le plus élevé chez les contacts familiaux. Il convient de déterminer le statut vaccinal des contacts étroits, notamment le type de vaccin antiméningococcique, le nombre de doses et l'âge au moment de la vaccination. La vaccination des contacts étroits réceptifs en plus d'une chimioprophylaxie, devrait être envisagée lorsque l'infection par le sérotype en cause est évitable par la vaccination, car elle pourrait diminuer davantage le risque de méningococcie ultérieure; la vaccination devrait être réalisée le plus tôt possible. Le risque accru de maladie chez les contacts familiaux persiste jusqu'à 1 an après l'apparition de la maladie chez le cas index et subsiste plus longtemps que la protection offerte par l'antibiothérapie prophylactique. En général, ce risque de longue durée n'est pas présent chez les autres contacts non exposés de façon continue.

Les personnes suivantes sont considérées comme des contacts étroits qui devraient recevoir un traitement immunoprophylactique et chimioprophylactique :

- contacts familiaux d'un cas;
- personnes qui partagent la même chambre que le cas;
- personnes dont le nez et la bouche sont directement contaminés par les sécrétions nasales ou buccales d'un sujet atteint (p. ex., baiser sur la bouche, partage de cigarettes ou de bouteilles);
- enfants et personnel dans les garderies et les prématernelles.

Les personnes suivantes sont des contacts étroits qui devraient recevoir uniquement un traitement chimioprophylactique (et non immunoprophylactique) :

- travailleurs de la santé qui ont eu des contacts intenses non protégés (sans masque) avec des patients infectés (p. ex., lors d'une intubation, d'une réanimation ou d'un examen de près de l'oropharynx);
- passagers aériens assis directement à côté du cas (mais non séparés par une allée) si le temps total passé à bord de l'avion est d'au moins 8 heures.

Utilisation systématique : Dans la plupart des provinces et territoires, l'épidémiologie actuelle des sérogroupes A, Y et W135 ne justifie pas l'utilisation systématique de Menactra^{MC}. En outre, l'association possible entre le SGB et Menactra^{MC} exige que la surveillance se poursuive, et ce, parce que le SGB est potentiellement une affection grave et que les événements indésirables associés à un vaccin en particulier pourraient miner la confiance de la population à l'égard de tous les vaccins.

NACI has assessed that there is insufficient evidence to make a recommendation on the routine use of Menactra™ – strength of recommendation I (Table 5). As further information becomes available, this recommendation may need to be revisited. The available evidence comes from immunogenicity studies in healthy people, so it has been assessed as a level of evidence II-2. One published study supports the possible association of GBS and Menactra™ in adolescents 11 to 19 years of age, so the level of evidence for the association in this age group is assessed as II-3.

Recommendations for the use of Menactra™ may change in the future on the basis of the following considerations:

- the results of ongoing monitoring regarding the association of Menactra™ and GBS;
- increases in the incidence of serogroups A, Y and/or W135 IMD;
- the need for adolescent booster doses of meningococcal vaccine in those vaccinated in childhood with meningococcal C conjugate vaccine.

Careful monitoring of the above parameters is required to determine the appropriate future use of Menactra™.

A summary of the recommended meningococcal vaccine by age group and risk category is provided in Table 6.

Le CCNI estime qu'il n'existe pas de preuves suffisantes pour formuler une recommandation concernant l'utilisation systématique de Menactra^{MC} – fermeté de la recommandation : I (tableau 5). Cette recommandation pourrait devoir être revue à la lumière des nouvelles données. Comme les preuves disponibles proviennent d'études d'immunogénicité menées chez des personnes en bonne santé, le niveau de preuve a été établi à II-2. Une étude publiée semble confirmer une possible association entre le SGB et Menactra^{MC} chez les adolescents de 11 à 19 ans, et le niveau de preuve relatif à l'association dans ce groupe d'âge a donc été établi à II-3.

Les recommandations relatives à l'utilisation de Menactra^{MC} pourraient changer dans l'avenir en fonction des éléments suivants :

- résultats de la surveillance continue concernant l'association entre Menactra^{MC} et le SGB;
- hausse de l'incidence de la MI de sérogroupe A, Y ou W135;
- nécessité d'administrer des doses de rappel de vaccin antiméningococcique aux adolescents qui ont reçu le vaccin conjugué contre le méningocoque du sérogroupe C durant l'enfance.

Il sera nécessaire d'exercer une surveillance attentive des paramètres susmentionnés pour déterminer adéquatement l'utilisation de Menactra^{MC} dans l'avenir.

Un résumé des recommandations relatives au vaccin contre le méningocoque par groupe d'âge et catégorie de risque est présenté au tableau 6.

Table 6. Summary of meningococcal vaccine recommendations by age group and risk category

Tableau 6. Résumé des recommandations relatives au vaccin contre le méningocoque par groupe d'âge et catégorie de

Risk category	0 to < 2 years	2 to 10 years	11 to 24 years	25 to 55 years	≥ 56 years
Catégorie de risque	0 à < 2 ans	2 à 10 ans	11 à 24 ans	25 à 55 ans	≥ 56 ans
High risk	Conjugate C followed by Menactra™ after 2 nd birthday	Menactra™ followed by conjugate C in 1 month	Menactra™	Menactra™	Menactra™ or Menomune ^{MD}
Risque élevé	Vaccin conjugué contre le sérogroupe C suivi de Menactra ^{MC} après le 2 ^e anniversaire	Menactra ^{MC} suivi d'un vaccin conjugué contre le sérogroupe C 1 mois plus tard	Menactra ^{MC}	Menactra ^{MC}	Menactra ^{MC} ou Menomune ^{MD}
Routine use	Conjugate C	Conjugate C	Conjugate C unless local epidemiology warrants use of Menactra™	Not recommended	Not recommended
Utilisation systématique	Vaccin conjugué contre le sérogroupe C	Vaccin conjugué contre le sérogroupe C	Vaccin conjugué contre le sérogroupe C à moins que l'épidémiologie locale ne justifie l'utilisation de Menactra ^{MC}	Non recommandé	Non recommandé

Simultaneous administration with other vaccines

If both Td and Menactra™ are needed, it may be preferable to administer both products at the same visit, because increased immunogenicity has been found when compared with Td followed by Menactra™. It is uncertain whether increased immunogenicity will also occur when Menactra™ and other Td-containing products, such as dTap, are administered at the same visit.

NACI has assessed that there is insufficient evidence to make a recommendation for the use of Menactra™ as outlined above – strength of Recommendation I (Table 5). Menactra™ has not been specifically studied with dTap, so the level of evidence is assessed as III.

Administration simultanée d'autres vaccins

Si le dT et Menactra^{MC} sont tous deux nécessaires, il est peut-être préférable de les administrer en concomitance, l'immunogénicité étant alors meilleure que lorsque Menactra^{MC} est administré après le dT. Rien ne permet d'affirmer que l'immunogénicité sera également meilleure lorsque Menactra^{MC} et d'autres vaccins renfermant le dT, comme le dcaT, seront administrés en concomitance.

Le CCNI estime qu'il n'existe pas de preuves suffisantes pour formuler une recommandation concernant l'utilisation de Menactra^{MC} dans les situations susmentionnées – fermeté de la recommandation : I (tableau 5). Comme Menactra^{MC} n'a pas été étudié expressément avec le dcaT, le niveau de preuve a été établi à III.

Recommended research priorities

Research to address the following outstanding questions will assist with further recommendations regarding the use of Menactra™:

- the relation between Menactra™ and GBS;
- the effectiveness of Menactra™ and the duration of protection;
- comparison of the immunogenicity of Menactra™ and meningococcal C conjugate vaccines;
- the impact of Menactra™ on meningococcal carriage and herd immunity;
- the safety, immunogenicity and effectiveness of Menactra™ in children < 2 years of age and adults ≥ 56 years;
- the safety, immunogenicity and effectiveness of Menactra™ in certain high-risk groups, such as the immunocompromised;
- the safety and immunogenicity of concomitant administration with other vaccines, such as dTap, human papillomavirus, hepatitis A and hepatitis B;
- the safety and immunogenicity of administering Menactra™ followed by dTap or Td.

References

1. Varughese PV, Carter AO. *Meningococcal disease in Canada. Surveillance summary to 1987*. CDWR 1989;15:89-96.
2. 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.
3. Squires SG, Deeks SL, Tsang RSW. *Enhanced surveillance of invasive meningococcal disease in Canada: 1 January, 1999, through 31 December, 2001*. CCCR 2004;30:17-28.
4. De Wals P, Coudeville L, Trottier P et al. *Vaccinating adolescents against meningococcal disease in Canada: A cost-effectiveness analysis*. (Submitted for publication) 2007.
5. Lebel MH, Tapeiro BF, Saintonge F. *Immunogenicity of bivalent AC polysaccharide meningococcal vaccine in children aged 6 through 24 months*. JAMA 2001;285:1578-79.
6. 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.
7. Lepow ML, Goldschneider I, Gold R et al. *Persistence of antibody following immunization of children with group A and C meningococcal polysaccharide vaccines*. Pediatrics 1977;60:673-80.
8. 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.
9. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Meningococcal vaccine*. In: *Canadian immunization guide*, 7th ed. Ottawa: Public Health Agency of Canada, 2007:237-50.
10. Hassan-King MKA, Wall RA, Greenwood BM. *Meningococcal carriage, meningococcal disease and vaccination*. J Infect 1988;16:55-9.
11. De Wals P, Erickson L. *Economic analysis of the 1992-1993 mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec*. Vaccine 2002;20:2840-44.
12. Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB et al. *Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination*. J Infect Dis 1998;178:870-4.
13. Richmond P, Kaczmarek E, Burrow R et al. *Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine*. J Infect Dis 2000;181:761-4.

Priorités recommandées pour la recherche

Les recherches visant à trouver des réponses aux questions qui demeurent aideront à formuler d'autres recommandations concernant l'utilisation de Menactra^{MC}, ces questions étant les suivantes :

- relation entre Menactra^{MC} et le SGB;
- efficacité de Menactra^{MC} et durée de la protection qu'il confère;
- comparaison entre l'immunogénicité de Menactra^{MC} et celle des vaccins conjugués contre le méningocoque du sérotype C;
- impact de Menactra^{MC} sur le portage du méningocoque et l'immunité collective;
- innocuité, immunogénicité et efficacité de Menactra^{MC} chez les enfants de < 2 ans et les adultes de ≥ 56 ans;
- innocuité, immunogénicité et efficacité de Menactra^{MC} dans certains groupes à risque élevé tels que les personnes immunodéprimées;
- innocuité et immunogénicité associées à l'administration concomitante de Menactra^{MC} et d'autres vaccins tels que le dcaT et les vaccins contre le virus du papillome humain, l'hépatite A et l'hépatite B;
- innocuité et immunogénicité associées à l'administration de Menactra^{MC} suivie de celle du dcaT ou du dT.

Références

1. Varughese PV, Carter AO. *Maladies méningococciques au Canada. Synthèse de la surveillance jusqu'en 1987*. RHMC 1989;15:89-96.
2. 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.
3. Squires SG, Deeks SL, Tsang RSW. *Surveillance accrue des méningocoques invasives au Canada: du 1^{er} janvier 1999 au 31 décembre 2001*. RMTC 2004;30:17-28.
4. De Wals P, Coudeville L, Trottier P et al. *Vaccinating adolescents against meningococcal disease in Canada: A cost-effectiveness analysis*. (Submitted for publication) 2007.
5. Lebel MH, Tapeiro BF, Saintonge F. *Immunogenicity of bivalent AC polysaccharide meningococcal vaccine in children aged 6 through 24 months*. JAMA 2001;285:1578-79.
6. 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.
7. Lepow ML, Goldschneider I, Gold R et al. *Persistence of antibody following immunization of children with group A and C meningococcal polysaccharide vaccines*. Pediatrics 1977;60:673-80.
8. 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.
9. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Vaccin contre le méningocoque*. Dans : *Guide canadien d'immunisation*, 7^e éd. Ottawa : Agence de santé publique du Canada. 2007: 279-93.
10. Hassan-King MKA, Wall RA, Greenwood BM. *Meningococcal carriage, meningococcal disease and vaccination*. J Infect 1988;16:55-9.
11. De Wals P, Erickson L. *Economic analysis of the 1992-1993 mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec*. Vaccine 2002;20:2840-44.
12. Granoff DM, Gupta RK, Belshe RB et coll. *Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination*. J Infect Dis 1998;178:870-4.
13. Richmond P, Kaczmarek E, Burrow R et coll. *Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine*. J Infect Dis 2000;181:761-4.

14. De Wals P, Deceuninck G, De Serres G et al. Effectiveness of serogroup C meningococcal polysaccharide vaccine: Results from a case-control study in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005;40:1116-22.
 15. Harris S, Finn A, Granoff DM. Disparity in functional activity between serum anticapsular antibodies induced in adults by immunization with an investigational group A and C *Neisseria meningitidis*-diphtheria toxoid conjugate vaccine and by a polysaccharide vaccine. *Infect Immun* 2003;71:3402-8.
 16. 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. *JAMA* 2000;283:2795-801.
 17. Kelly DF, Snape MD, Cutterbuck EA et al. CRM197-conjugated serogroup C meningococcal capsular polysaccharide, but not the native polysaccharide, induces persistent antigen-specific memory B cells. *Blood* 2006;108:2642-7.
 18. Maiden MCJ, Stuart JM. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002;359:1829-30.
 19. Ramsay ME, Andrew NJ, Trotter CL et al. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: Database analysis. *BMJ* 2003;326:365-6.
 20. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N et al. Influence of prior meningococcal C polysaccharide vaccination on the response and generation of memory after meningococcal C conjugate vaccination in young children. *J Infect Dis* 2001;184:377-80.
 21. McVernon J, MacLennan J, Buttery J et al. Safety and immunogenicity of meningococcus serogroup C conjugate vaccine administered as a primary or booster vaccination to healthy four-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:747-53.
 22. Jódar L, Griffiths E, Feavers I. Scientific challenges for the quality control and production of group C meningococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 2004;22:1047-53.
 23. Rennels M, King J, Ryall R et al. Dosage escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *Ped Infect Dis J* 2004;23:429-35.
 24. Rennels M, King J, Ryall R et al. Dose escalation, safety and immunogenicity study of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria conjugate vaccine in toddlers. *Ped Infect Dis J* 2002;21:978-9.
 25. Campbell JD, Edelman R, King JC et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a tetravalent meningococcal polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine given to healthy adults. *J Infect Dis* 2002;186:1848-51.
 26. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis* 2005;5:21-30.
 27. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969;129:1307-26.
 28. Borrow R, Balmer P, Miller E. Meningococcal surrogates of protection—serum bactericidal antibody activity. *Vaccine* 2005;23:2222-7.
 29. World Health Organization. Requirements for meningococcal polysaccharide vaccine. Geneva: World Health Organization; 1976. Report No. 594.
 30. De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N et al. Effectiveness of a mass immunization using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2004;292:2491-4.
 31. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004;364:365-7.
 32. Larrauri A, Cano R, Garcia M et al. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine* 2005;23:4097-100.
 33. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N et al. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2002;186:1353-7.
14. De Wals P, Deceuninck G, De Serres G et coll. Effectiveness of serogroup C meningococcal polysaccharide vaccine: Results from a case-control study in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005;40:1116-22.
 15. Harris S, Finn A, Granoff DM. Disparity in functional activity between serum anticapsular antibodies induced in adults by immunization with an investigational group A and C *Neisseria meningitidis*-diphtheria toxoid conjugate vaccine and by a polysaccharide vaccine. *Infect Immun* 2003;71:3402-8.
 16. 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. *JAMA* 2000;283:2795-801.
 17. Kelly DF, Snape MD, Cutterbuck EA et coll. CRM197-conjugated serogroup C meningococcal capsular polysaccharide, but not the native polysaccharide, induces persistent antigen-specific memory B cells. *Blood* 2006;108:2642-7.
 18. Maiden MCJ, Stuart JM. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002;359:1829-30.
 19. Ramsay ME, Andrew NJ, Trotter CL et coll. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: Database analysis. *BMJ* 2003;326:365-6.
 20. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N et coll. Influence of prior meningococcal C polysaccharide vaccination on the response and generation of memory after meningococcal C conjugate vaccination in young children. *J Infect Dis* 2001;184:377-80.
 21. McVernon J, MacLennan J, Buttery J et coll. Safety and immunogenicity of meningococcus serogroup C conjugate vaccine administered as a primary or booster vaccination to healthy four-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:747-53.
 22. Jódar L, Griffiths E, Feavers I. Scientific challenges for the quality control and production of group C meningococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 2004;22:1047-53.
 23. Rennels M, King J, Ryall R et coll. Dosage escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *Ped Infect Dis J* 2004;23:429-35.
 24. Rennels M, King J, Ryall R et coll. Dose escalation, safety and immunogenicity study of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria conjugate vaccine in toddlers. *Ped Infect Dis J* 2002;21:978-9.
 25. Campbell JD, Edelman R, King JC et coll. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a tetravalent meningococcal polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine given to healthy adults. *J Infect Dis* 2002;186:1848-51.
 26. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis* 2005;5:21-30.
 27. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969;129:1307-26.
 28. Borrow R, Balmer P, Miller E. Meningococcal surrogates of protection – serum bactericidal antibody activity. *Vaccine* 2005;23:2222-7.
 29. World Health Organization. Requirements for meningococcal polysaccharide vaccine. Geneva: World Health Organization; 1976. Report No. 594.
 30. De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N et coll. Effectiveness of a mass immunization using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2004;292:2491-4.
 31. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB et coll. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004;364:365-7.
 32. Larrauri A, Cano R, Garcia M et coll. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine* 2005;23:4097-100.
 33. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N et coll. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2002;186:1353-7.

34. Meningococcal infection – meningococcal meningitis. In: Heymann DL, eds. *Control of communicable disease manual*, 18th ed. Washington: American Public Health Association, 2004:359-66.
35. De Wals P, Trottier P, Pepin J. *Relative efficacy of different immunization schedules for the prevention of serogroup C meningococcal disease: A model-based evaluation*. *Vaccine* 2006;24:3500-4.
36. Sanofi pasteur Limited. Menactra™ product monograph. Toronto, Ont.: sanofi pasteur Limited; 2006.
37. Pichichero M, Casey J, Blatter M et al. *Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-year-old children*. *Ped Infect Dis J* 2005;24:57-62.
38. US Food and Drug Administration. Product approval information, – licensing action. URL: < <http://www.fda.gov/cber/products/mpdtave011405.htm> >. Rockville, MD: US Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, 2005.
39. Keyserling H, Papa T, Koranyi K et al. *Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:907-13.
40. Granoff DM, Harris SL. *Protective activity of group C anticapsular antibodies elicited in two-year-olds by an investigational quadrivalent Neisseria meningitidis-diphtheria toxoid conjugate vaccine*. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:490-97.
41. Granoff DM, Morgan A, Welsch J. *Persistence of group C anticapsular antibodies two to three years after immunization with an investigational quadrivalent Neisseria meningitidis-diphtheria toxoid conjugate vaccine*. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:132-36.
42. Granoff DM, Morgan A, Welsch J. *Immunogenicity of an investigational quadrivalent Neisseria meningitidis-diphtheria toxoid conjugate vaccine in 2-year old children*. *Vaccine* 2005;23:4307-14.
43. El Bashir H, Heath PT, Papa T et al. *Antibody responses to meningococcal (groups A, C, Y and W135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in children who previously received meningococcal C conjugate vaccine*. *Vaccine* 2006;24:2544-9.
44. Centers for Disease Prevention and Control. *Inadvertent misadministration of meningococcal conjugate vaccine – United States, June-August 2005*. *MMWR* 2006;55:1016-7.
45. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Vaccine administration practices*. In: *Canadian immunization guide*, 7th ed. Ottawa: Public Health Agency of Canada, 2007:38-44.
46. Centers for Disease Prevention and Control. *Update: Guillain-Barre syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine – United States, June 2005-September 2006*. *MMWR* 2006;55:1120-4.
47. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care*. *Can Med Assoc J* 2003;169:207-8.
48. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *The Canadian guide to clinical preventive health care*. Ottawa: Minister of Supply and Services Canada, 1994. Cat. no. H21-117/1994E.
49. Public Health Agency of Canada. *Guidelines for the prevention and control of meningococcal disease*. *CCDR* 2005;31(S1):1-20.
50. 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.
51. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Immunization of immunocompromised persons*. In: *Canadian immunization guide*, 7th ed. Ottawa: Public Health Agency of Canada, 2007:117-30.
34. Meningococcal infection – meningococcal meningitis. In: Heymann DL, eds. *Control of communicable disease manual*, 18th ed. Washington: American Public Health Association, 2004:359-66.
35. De Wals P, Trottier P, Pepin J. *Relative efficacy of different immunization schedules for the prevention of serogroup C meningococcal disease: A model-based evaluation*. *Vaccine* 2006;24:3500-4.
36. Sanofi pasteur Limited. Menactra™ product monograph. Toronto, Ont.: sanofi pasteur Limited; 2006.
37. Pichichero M, Casey J, Blatter M et coll. *Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two- to ten-year-old children*. *Ped Infect Dis J* 2005;24:57-62.
38. US Food and Drug Administration. Product approval information, – licensing action. URL: < <http://www.fda.gov/cber/products/mpdtave011405.htm> >. Rockville, MD: US Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research, 2005.
39. Keyserling H, Papa T, Koranyi K et coll. *Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:907-13.
40. Granoff DM, Harris SL. *Protective activity of group C anticapsular antibodies elicited in two-year-olds by an investigational quadrivalent Neisseria meningitidis-diphtheria toxoid conjugate vaccine*. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:490-97.
41. Granoff DM, Morgan A, Welsch J. *Persistence of group C anticapsular antibodies two to three years after immunization with an investigational quadrivalent Neisseria meningitidis-diphtheria toxoid conjugate vaccine*. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:132-36.
42. Granoff DM, Morgan A, Welsch J. *Immunogenicity of an investigational quadrivalent Neisseria meningitidis-diphtheria toxoid conjugate vaccine in 2-year old children*. *Vaccine* 2005;23:4307-14.
43. El Bashir H, Heath PT, Papa T et coll. *Antibody responses to meningococcal (groups A, C, Y and W135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in children who previously received meningococcal C conjugate vaccine*. *Vaccine* 2006;24:2544-49.
44. Centers for Disease Prevention and Control. *Inadvertent misadministration of meningococcal conjugate vaccine – United States, June-August 2005*. *MMWR* 2006;55:1016-7.
45. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Méthodes d'administration des vaccins*. Dans : *Guide canadien d'immunisation*, 7^e éd, Ottawa : Agence de santé publique du Canada, 2007:39-46.
46. Centers for Disease Prevention and Control. *Update: Guillain-Barre syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine – United States, June 2005-September 2006*. *MMWR* 2006;55:1120-4.
47. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care*. *Can Med Assoc J* 2003;169:207-8.
48. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *The Canadian guide to clinical preventive health care*. Ottawa: Minister of Supply and Services Canada, 1994. Cat. no. H21-117/1994E.
49. Agence de santé publique du Canada. *Lignes directrices pour la prévention et la lutte contre les atteintes méningococciques*. *RMTC* 2005;31(S1):1-21.
50. 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.
51. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Immunisation des sujets immunodéprimés*. Dans : *Guide canadien d'immunisation*, 7^e éd. Ottawa : Agence de santé publique du Canada, 2007:127-42

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 conformation may be obtained from the sources quoted. The Public Health Agency of 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. Copies of the report or supplements to the CCDR can be purchased through the Member Service Center of the Canadian Medical Association.

Nicole Beaudoin
Editor-in-Chief
613-957-0841

Anthony Beraldin
Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the Editor-in-Chief
Public Health Agency of Canada
Scientific Publication and Multimedia Services
120 Colonnade Rd. A.L. 6702A
Ottawa, Ontario K1A 0K9

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

Annual subscription: \$122 (plus applicable taxes) in Canada; \$162 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/puplicat/ccdr-rmtc>>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 41387051

©Minister of Health 2007

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. L'Agence de santé publique du 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. Pour acheter des copies du RMTC ou des supplément au rapport, veuillez communiquer avec le Centre des services aux membres de l'Association médicale canadienne.

Nicole Beaudoin
Rédactrice en chef
613-957-0841

Anthony Beraldin
Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à
Rédactrice en chef
Agence de santé publique du Canada
Section des publications scientifiques et services
Multimédias, 120, chemin Colonnade, I.A. 6702A
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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 : 122 \$ (et frais connexes) au Canada; 162 \$ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à
<<http://www.phac-aspc.gc.ca/puplicat/ccdr-rmtc>>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 41387051

©Ministre de la Santé 2007