

# CCDR RMT C

NOVEMBER 2007 • VOLUME 33 • ACS-11

NOVEMBRE 2007 • VOLUME 33 • DCC-11

ISSN 1481-8531

**Contained in this issue:**

Meningococcal C conjugate vaccination recommendations for infants ..... 1

*An Advisory Committee Statement (ACS)  
National Advisory Committee on Immunization (NACI)<sup>†,††</sup>*

## MENINGOCOCCAL C CONJUGATE VACCINATION RECOMMENDATIONS FOR INFANTS

**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.*

<sup>†</sup>**Members:** Dr. J. Langley (Chairperson), Dr. T. Tam (Executive Secretary), Dr. S. Dobson, Dr. B. Duval, Ms. A. Hanrahan, Dr. J. Kellner, Dr. K. Laupland, Dr. A. McGeer, Dr. S. McNeil, Dr. M.-N. Primeau, Dr. B. Seifert, Dr. D. Skowronski, Dr. B. Tan, Dr. B. Warshawsky (Vice-chair).

**Liaison Representatives:** Dr. P. Hudson (CPHA), Dr. B. Bell (CDC), Dr. D. Money (SOGC), Dr. B. Larke (CCMOH), 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. R. Ramsingh (FNIHB), Dr. P. Laforce, Dr. B. Law (IRID).

<sup>††</sup>This statement was prepared by Drs. Bryna Warshawsky and Shelley Deeks and approved by NACI and the Public Health Agency of Canada.

**Contenu du présent numéro :**

Recommandations concernant l'administration des vaccins conjugués contre le méningocoque de séro groupe C aux nourrissons ..... 1

*Une déclaration d'un comité consultatif (DCC)  
Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)<sup>†,††</sup>*

## RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ADMINISTRATION DES VACCINS CONJUGUÉS CONTRE LE MÉNINGOCOQUE DE SÉROGROUPE C AUX NOURRISSONS

**Préambule**

*Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) donne à l'Agence de la santé publique du Canada des conseils constants et à jour liés à l'immunisation dans les domaines de la médecine, des sciences et de la santé publique. L'Agence de la santé publique du Canada reconnaît que les conseils et les recommandations figurant dans cette déclaration reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse le document à des fins d'information. Les personnes qui administrent ou utilisent le vaccin doivent également connaître le contenu des monographies de produit pertinentes. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu des monographies de produit établies par les fabricants autorisés de vaccins au Canada. Les fabricants ont fait approuver les vaccins et démontré leur innocuité et leur efficacité uniquement lorsqu'ils sont utilisés selon la monographie du produit. Les membres du CCNI et les agents de liaison doivent se conformer à la politique de l'Agence de la santé publique du Canada régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.*

<sup>†</sup>**Membres :** D<sup>re</sup> J. Langley (présidente), D<sup>re</sup> T. Tam (secrétaire exécutive), D<sup>r</sup> S. Dobson, D<sup>r</sup> B. Duval, M<sup>me</sup> A. Hanrahan, D<sup>r</sup> J. Kellner, D<sup>r</sup> K. Laupland, D<sup>re</sup> A. McGeer, D<sup>re</sup> S. McNeil, D<sup>re</sup> M.-N. Primeau, D<sup>r</sup> B. Seifert, D<sup>re</sup> D. Skowronski, D<sup>re</sup> B. Tan, D<sup>re</sup> B. Warshawsky (vice-présidente).

**Représentants de liaison :** D<sup>re</sup> P. Hudson (ACSP), D<sup>re</sup> B. Bell (CDC), D<sup>re</sup> D. Money (SOGC), Dr. B. Larke (CMHC), D<sup>re</sup> M. Salvadori (SCP), D<sup>re</sup> S. Rechner (CMFC), Dr. J. Salzman (CCMTMV), Dr. D. Scheifele (CAIRE), D<sup>re</sup> P. Orr (AMMI Canada).

**Représentants d'office :** D<sup>r</sup> H. Rode (DPBTG), D<sup>re</sup> R. Ramsingh (FNIHB), D<sup>r</sup> P. Laforce, D<sup>re</sup> B. Law (DIIR).

<sup>††</sup>La présente déclaration a été rédigée par les D<sup>res</sup> Bryna Warshawsky et Shelley Deeks et a été approuvée par le CCNI et par l'Agence de la santé publique du Canada.

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) made recommendations on the use of meningococcal C conjugate vaccine for infants (i.e. children < 1 year of age), children from 1 to 4 years of age, adolescents and young adults<sup>(1)</sup>. The vaccine should be considered for children  $\geq 5$  years of age who have not reached adolescence. In the 2005 updated statement on meningococcal C conjugate vaccines<sup>(2)</sup>, NACI recommended a three-dose schedule for young infants using Menjugate<sup>®</sup> (Novartis Vaccines) or Meningitec<sup>™</sup> (Wyeth Canada). The first dose was to be given at no earlier than 2 months of age and the other doses separated by at least 1 month; at least one dose in the primary series was to be given after 5 months of age. For infants aged 4 to 11 months, a two-dose schedule was recommended for Menjugate<sup>®</sup> and Meningitec<sup>™</sup> with the doses given at least 1 month apart. In the 2005 statement, the recommended schedule for NeisVac-C<sup>®</sup> (GlaxoSmithKline) was changed to two doses, the first being given no earlier than 2 months of age and the second at least 2 months later. NACI recommended that one dose of the primary series be given after 5 months of age. Children  $\geq 1$  year of age require only one dose for all three meningococcal C conjugate products.

Increasingly, evidence has raised concerns regarding the duration of protection following infant meningococcal C conjugate vaccination. The following will provide an overview of the epidemiology of meningococcal disease in infants, the immunogenicity and effectiveness data related to infant meningococcal C conjugate vaccinations, and the current vaccination practices for infants and toddlers in Canada. On the basis of these data, revised recommendations for infant and toddler vaccinations are made in order to increase the long-term effectiveness of meningococcal C conjugate vaccines.

It should be noted that the epidemiology of meningococcal disease changes over time, and the understanding of the effectiveness of meningococcal vaccines is an evolving area. Future modifications to NACI recommendations may be required as additional information becomes available.

## Background

The carrier protein for NeisVac-C<sup>®</sup> is tetanus toxoid, and the carrier protein for Menjugate<sup>®</sup> and Meningitec<sup>™</sup> is CRM<sub>197</sub>, a non-toxic mutant of diphtheria toxin isolated from culture of *Corynebacterium diphtheriae*. Aside from having a different carrier protein, NeisVac-C<sup>®</sup> also differs from Menjugate<sup>®</sup> and Meningitec<sup>™</sup> in that it is made from an *O*-acetyl negative capsule whereas Menjugate<sup>®</sup> and Meningitec<sup>™</sup> are produced from strains that contain *O*-acetyl groups in their polysaccharide capsule. Some isolates of meningococcal C lack the *O*-acetyl group in their capsule, and Menjugate<sup>®</sup>

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a fait des recommandations sur l'usage des vaccins conjugués contre le méningocoque de sérotype C auprès des nourrissons (c.-à-d. les enfants de < 1 an), des enfants de 1 à 4 ans, des adolescents et des jeunes adultes<sup>(1)</sup>. La vaccination devrait être envisagée dans le cas des enfants de  $\geq 5$  ans qui n'ont pas encore atteint l'adolescence. Dans la mise à jour de la déclaration de 2005 sur les vaccins conjugués contre le méningocoque de sérotype C<sup>(2)</sup>, le CCNI a recommandé un calendrier de trois doses pour les jeunes nourrissons recevant Menjugate<sup>®</sup> (Novartis Vaccines) ou Meningitec<sup>™</sup> (Wyeth Canada). La première dose devait être administrée à un âge minimal de 2 mois, et les autres doses devaient être données à au moins 1 mois d'intervalle; au moins une des doses de la première série devait être donnée après l'âge de 5 mois. Dans le cas des nourrissons de 4 à 11 mois, un calendrier de deux doses était recommandé en ce qui concerne Menjugate<sup>®</sup> et Meningitec<sup>™</sup>, avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. Dans la déclaration de 2005, le calendrier recommandé en ce qui concerne NeisVac-C<sup>®</sup> (GlaxoSmithKline) a été modifié, passant à deux doses, la première devant être administrée à un âge minimal de 2 mois et la deuxième devant être donnée au moins 2 mois plus tard. Le CCNI a recommandé qu'une dose de la première série soit administrée après l'âge de 5 mois. Les enfants de  $\geq 1$  an n'ont besoin que d'une seule dose, peu importe lequel des trois vaccins conjugués contre le méningocoque de sérotype C est utilisé.

De plus en plus, les données recueillies soulèvent des préoccupations en ce qui concerne la durée de la protection à la suite de l'administration du vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C aux nourrissons. La présente déclaration offrira un aperçu de l'épidémiologie de l'infection à méningocoque chez les nourrissons, des données sur l'immunogénicité et l'efficacité liées à l'administration du vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C aux nourrissons et des pratiques actuelles de vaccination des nourrissons et des tout-petits au Canada. À partir de ces données, on a formulé des recommandations mises à jour concernant la vaccination des nourrissons et des tout-petits, afin d'accroître l'efficacité à long terme des vaccins conjugués contre le méningocoque de sérotype C.

Il convient de mentionner que l'épidémiologie de l'infection à méningocoque change au fil du temps, et que la compréhension de l'efficacité des vaccins antiméningococciques évolue. Il est possible que l'on doive apporter d'autres modifications aux recommandations du CCNI, à mesure que des données additionnelles deviendront disponibles.

## Contexte

La protéine porteuse contenue dans NeisVac-C<sup>®</sup> est l'anatoxine tétanique, et la protéine porteuse contenue dans Menjugate<sup>®</sup> et Meningitec<sup>™</sup> est CRM<sub>197</sub>, un mutant non toxique de la toxine diphtérique isolé à partir d'une culture de *Corynebacterium diphtheriae*. En plus de contenir une protéine porteuse différente, NeisVac-C<sup>®</sup> se différencie aussi de Menjugate<sup>®</sup> et de Meningitec<sup>™</sup> par le fait qu'il est fabriqué à partir d'une capsule exempte de groupes *O*-acétyl, tandis que Menjugate<sup>®</sup> et Meningitec<sup>™</sup> sont produits à partir de souches dont les polysaccharides capsulaires contiennent des groupes *O*-acétyl. La capsule de certains isolats de méningocoque de

and Meningitec™ may have impaired activity against these strains<sup>(3)</sup>. A detailed comparison of meningococcal vaccines currently available in Canada can be found in the NACI statement on conjugate meningococcal vaccine for serogroups A, C, Y and W135<sup>(4)</sup>.

Since the 2005 NACI statement, changes to the infant schedules have been approved by Health Canada for NeisVac-C® and Meningitec™. The timing of the two doses of NeisVac-C® was changed in December 2006 so that for infants 2 to 12 months of age at least one of the two doses is given when the infant is > 5 months. A booster dose is recommended for infants who completed their primary series before the age of 5 months. It is suggested that the booster be given within the second year of life, approximately 1 year after the last dose of the primary series<sup>(5)</sup>. The infant schedule for Meningitec™ was changed as of May 2007 to two doses, the first dose to be given no earlier than 2 months of age, with an interval of at least 2 months between doses, followed by a booster dose given preferably at about 12 months of age<sup>(6)</sup>.

### **Epidemiology of invasive meningococcal disease in infants**

The average annual incidence rate for all forms of invasive meningococcal disease (IMD) has been highest among children < 1 year of age (9.2 per 100,000 for the years 1995-2004). Of the 2,437 cases of IMD reported between 1995 and 2004, infants < 1 year of age accounted for 13% of cases (mean 32 cases per year). Serogroup B accounts for most of the burden of disease in this age group with a mean of 22.5 cases reported per year (range 12 to 41). The rate of IMD due to serogroup B was 6.40 per 100,000 among infants < 1 year old. Serogroup C accounts for fewer cases in this age group. Between 1995 and 2004, the average number of serogroup C meningococcal cases per year in Canada in children < 1 year of age was 3.2 (range 1 to 8), which results in a rate of 0.90 per 100,000 (Unpublished data, Public Health Agency of Canada, 2007).

### **Immunogenicity data**

Meningococcal C conjugate vaccines were approved for use on the basis of short-term immunogenicity data and safety data<sup>(5)</sup>. Immunogenicity data with respect to vaccination of infants demonstrate that infants produce a good initial immune response to meningococcal C conjugate vaccine and that this response is demonstrable even after two doses of vaccine. However, several studies show that the immune response falls within 1 year of vaccination, but that an additional dose given at ≥ 1 year of age produces a strong booster response<sup>(7-10)</sup>.

sérogroupe C est exempte des groupes *O*-acétyl, aussi l'activité de Menjugate® et de Meningitec<sup>MC</sup> contre ces souches pourrait-elle s'en trouver amoindrie<sup>(3)</sup>. On peut trouver une comparaison détaillée des vaccins antiméningococciques actuellement offerts au Canada dans la déclaration du CCNI sur le vaccin conjugué contre le méningocoque des sérogroupe A, C, Y et W135<sup>(4)</sup>.

Depuis la déclaration de 2005 du CCNI, des changements aux calendriers de vaccination des nourrissons ont été approuvés par Santé Canada en ce qui concerne NeisVac-C® et Meningitec<sup>MC</sup>. Ainsi, le calendrier d'administration des deux doses de NeisVac-C® a été modifié en décembre 2006, de manière à ce que, dans le cas des nourrissons de 2 à 12 mois, au moins une des deux doses soit donnée lorsque l'enfant est âgé de > 5 mois. Une dose de rappel est recommandée dans le cas des nourrissons pour qui la première série de vaccins a été terminée avant l'âge de 5 mois. On suggère de donner la dose de rappel au cours de la deuxième année de vie, environ 1 an après la dernière dose de la première série<sup>(5)</sup>. Le calendrier d'administration de Meningitec<sup>MC</sup> aux nourrissons a été modifié en mai 2007, pour prévoir deux doses, dont la première doit être donnée à un âge minimal de 2 mois; un intervalle d'au moins 2 mois doit s'écouler entre les doses, suivi par une dose de rappel donnée de préférence à environ l'âge de 12 mois<sup>(6)</sup>.

### **Épidémiologie des méningococcies invasives chez les nourrissons**

C'est chez les enfants de < 1 an que le taux d'incidence annuel moyen de toutes les formes de méningococcies invasives (MI) est le plus élevé (9,2 pour 100 000 au cours de la période 1995-2004). En effet, les nourrissons de < 1 an représentaient 13 % des 2 437 cas de MI déclarés entre 1995 et 2004 (moyenne de 32 cas par année). Le sérogroupe B est responsable de la majeure partie du fardeau de la maladie dans ce groupe d'âge, une moyenne de 22,5 cas étant déclarés chaque année (intervalle de 12 à 41). Le taux de MI causées par le sérogroupe B était de 6,40 pour 100 000 chez les nourrissons de < 1 an. Le sérogroupe C est responsable d'un plus petit nombre de cas dans ce groupe d'âge. Entre 1995 et 2004, le nombre annuel moyen de cas d'infection à méningocoque de sérogroupe C au Canada chez les enfants de < 1 an a été de 3,2 (intervalle de 1 à 8), ce qui représente un taux de 0,90 pour 100 000 (données non publiées, Agence de la santé publique du Canada, 2007).

### **Données sur l'immunogénicité**

L'usage des vaccins conjugués contre le méningocoque de séro-groupe C a été approuvé à partir de données sur l'immunogénicité à court terme et sur l'innocuité<sup>(5)</sup>. Selon les données concernant l'immunogénicité liée à la vaccination des nourrissons, la réponse immunitaire initiale des nourrissons au vaccin conjugué contre le méningocoque de sérogroupe C est bonne, et elle peut être démontrée même après deux doses de vaccin. Plusieurs études révèlent toutefois que la réponse immunitaire diminue au cours de l'année suivant la vaccination, mais que l'administration d'une dose additionnelle administrée à l'âge de ≥ 1 an produit une forte réponse immunitaire<sup>(7-10)</sup>.

A Canadian study assessed 175 infants randomly assigned to receive Menjugate® at 2, 4, 6 and 15 months concurrently with DTaP-IPV-Hib (Pentacel®, Aventis Pasteur)<sup>(7)</sup>. Two months after the second dose of Menjugate®, 99% (95% confidence interval [CI] 96% to 100%) of recipients had achieved a protective bactericidal antibody level for serogroup C (defined as  $\geq 1:8$ ). A titre of  $\geq 1:8$  is the putative immune correlate of short-term protection for serogroup C disease<sup>(8)</sup>. One month after the third dose, 100% (95% CI, 98% to 100%) of recipients had achieved this protective level. At 15 months of age, before the booster dose was given, only 74% (95% CI, 66% to 81%) of recipients had maintained the protective level against serogroup C. One month following the booster dose, 100% (95% CI, 98% to 100%) again had protective levels. Geometric mean titres (GMTs) were as follows: 140 at 2 months after the second dose; 232 at 1 month after the third dose; 20 at 15 months of age before the booster dose; and 1,344 at 1 month after the booster dose.

A study from the United Kingdom (UK) administered two lots of vaccine similar to Menjugate® along with a quadrivalent vaccine containing diphtheria and tetanus toxoids and whole cell pertussis reconstituted with Haemophilus Influenzae type b (Hib) tetanus conjugate at 2, 3 and 4 months of age; oral polio vaccine (OPV) was also administered<sup>(8)</sup>. A total of 120 subjects received either of the two lots of the meningococcal C conjugate vaccine. One month after the first dose, 56% of infants had a bactericidal antibody level of  $\geq 1:8$ ; 1 month after the second dose, 98% of recipients achieved this level, and 1 month after the third dose 100% of infants had achieved protection. At 12 months of age more than 75% of children still had a titre of  $\geq 1:8$ . The GMTs were as follows (depending on the lot of meningococcal C conjugate vaccine received): 13 and 8.2 one month after the first dose, 302 and 220 one month after the second dose, 629 and 420 one month after the third dose, and 24 and 16 at 12 months of age. An additional dose of either meningococcal C conjugate vaccine or polysaccharide meningococcal vaccine was given at 12 months of age. The meningococcal C conjugate vaccine booster resulted in 100% of recipients achieving a titre of  $\geq 1:8$  one month after vaccination, while the polysaccharide vaccine resulted in 97% of recipients achieving that titre. GMTs were much higher after the meningococcal C conjugate vaccine booster than the polysaccharide vaccine (2,448 compared with 789). Control children did not receive meningococcal vaccine as infants and received only one dose of meningococcal C conjugate vaccine at 12 months of age. Among the control children, only 66% achieved protective antibody levels 1 month after their single meningococcal C conjugate vaccine, and their GMT was only 15.

Une étude canadienne a été menée auprès de 175 nourrissons, choisis au hasard pour recevoir Menjugate® aux âges de 2, 4, 6 et 15 mois, simultanément au vaccin DCaT-VPI-Hib (Pentacel®, Aventis Pasteur)<sup>(7)</sup>. Deux mois après la deuxième dose de Menjugate®, 99 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 96 % à 100 %) des nourrissons vaccinés présentaient un titre d'anticorps bactéricides contre le sérotype C suffisant pour être protégés (soit un titre  $\geq 1:8$ ). Un titre  $\geq 1:8$  est le corrélat immunitaire présumé de la protection à court terme contre l'infection à méningocoque de sérotype C<sup>(8)</sup>. Un mois après la troisième dose, 100 % (IC à 95 % : 98 % à 100 %) des sujets vaccinés présentaient le titre protecteur. À l'âge de 15 mois, avant que l'injection de rappel ne soit donnée, seuls 74 % (IC à 95 % : 66 % à 81 %) des sujets vaccinés avaient maintenu le titre protecteur contre le méningocoque de sérotype C. Un mois après la dose de rappel, 100 % (IC à 95 % : 98 % à 100 %) des sujets présentaient de nouveau le titre protecteur. Les titres moyens géométriques des anticorps (TMG) étaient les suivants : 140, 2 mois après la deuxième dose; 232, 1 mois après la troisième dose; 20, à l'âge de 15 mois (avant la dose de rappel); et 1 344, 1 mois après la dose de rappel.

Dans une étude menée au Royaume-Uni (R.-U.), on a administré deux lots d'un vaccin similaire à Menjugate® simultanément à un vaccin quadrivalent contenant les anatoxines diphtérique et tétanique et le vaccin antioquelucheux (germe entier) reconstitué avec le vaccin conjugué Haemophilus influenzae de type b (anti-Hib) tétanos, aux âges de 2, 3 et 4 mois; le vaccin antipoliomyélitique oral (VAO) a aussi été administré<sup>(8)</sup>. Au total, 120 sujets ont reçu l'un ou l'autre des deux lots de vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C. Un mois après la première dose, 56 % des nourrissons présentaient un titre d'anticorps bactéricides  $\geq 1:8$ ; un mois après la deuxième dose, 98 % des sujets vaccinés présentaient un tel titre; et un mois après la troisième dose, 100 % des nourrissons présentaient le titre protecteur. À l'âge de 12 mois, plus de 75 % des enfants présentaient toujours un titre  $\geq 1:8$ . Les TMG étaient les suivants (selon le lot de vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C reçu) : 13 et 8,2, un mois après la première dose; 302 et 220, un mois après la deuxième dose; 629 et 420, un mois après la troisième dose; 24 et 16, à l'âge de 12 mois. Une dose additionnelle du vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C ou du vaccin polysaccharidique contre le méningocoque a été donnée à l'âge de 12 mois. Un mois plus tard, 100 % des sujets ayant reçu la dose de rappel du vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C présentaient un titre  $\geq 1:8$ , tandis que 97 % des sujets ayant reçu le vaccin polysaccharidique contre le méningocoque présentaient un tel titre. Les TMG étaient beaucoup plus élevés chez les sujets ayant reçu la dose de rappel du vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C que chez ceux ayant reçu le vaccin polysaccharidique contre le méningocoque (2 448 comparativement à 789). Les sujets du groupe témoin n'ont pas reçu le vaccin antiméningococcique lorsqu'ils étaient des nourrissons et n'ont reçu qu'une seule dose du vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C, à l'âge de 12 mois. Dans le groupe témoin, seulement 66 % des sujets avaient atteint le titre d'anticorps protecteur un mois après avoir reçu la dose unique du vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C, et le TMG de ces sujets n'était que de 15.

A product similar to Meningitec™ was administered in another study from the UK along with a quadrivalent vaccine containing diphtheria and tetanus toxoids and pertussis reconstituted with Hib-CRM<sub>197</sub> conjugate at 2, 3 and 4 months of age; OPV was also administered<sup>(9)</sup>. Subjects received either a 2 µg or 10 µg formulation. The results are presented for the 10 µg formulation, as this is the concentration used in the current Meningitec™ product. A total of 57 subjects received the 10 µg formulation of the meningococcal C conjugate vaccine. Four weeks after the first dose, 68% of infants had a bactericidal antibody level of  $\geq 1:8$ ; 4 weeks after the second dose, 98% of recipients had achieved this level, and 4 weeks after the third dose 98% of infants had achieved protection. At 14 months of age 53% of children still had a titre of 1:8 or higher. The GMTs were as follows: 30.3 measured 4 weeks after the first dose, 766.3 measured 4 weeks after the second dose, 1,011 measured 4 weeks after the third dose and 13.5 at 14 months of age. At 15 to 20 months of age approximately half the children received a dose of polysaccharide vaccine containing 10 µg of each of meningococcal A and C polysaccharides. This resulted in 19 of 20 recipients (95%) achieving a titre of  $\geq 1:8$  one month after vaccination, with a GMT of 256. The other half of the infants in this study received the meningococcal A and C polysaccharide at 4 years of age<sup>(12)</sup>. Prior to vaccination at 4 years of age, only three of 25 participants (12%) who had received the 10 µg formulation had a bactericidal antibody level of  $\geq 1:8$ . One month after the administration of the polysaccharide vaccine, 21 of 22 (95%) had titres  $\geq 1:8$ , with a GMT of 931.6.

NeisVac-C® may produce a more robust immune response than Menjugate® or Meningitec™. A UK study that enrolled 226 children between the ages of 12 and 18 months compared the immunogenicity of Menjugate®, Meningitec™ and NeisVac-C® using an *O*-acetyl positive strain of *Neisseria meningitidis*<sup>(13)</sup>. NeisVac-C® appears to induce higher GMTs than Menjugate® or Meningitec™, and these titres remained higher over time. The GMTs at 4 to 6 weeks after vaccination were 123 for Menjugate®, 141 for Meningitec™ and 564 for NeisVac-C®. Before revaccination 6 months later with a low-dose polysaccharide vaccine challenge, GMT had fallen in all groups but remained higher for NeisVac-C® (19 for Menjugate®, 51 for Meningitec™ and 166 for NeisVac-C™). Furthermore, the percentage of individuals having a bactericidal titre of  $\geq 1:8$  was higher for NeisVac-C® (57% for Menjugate®, 75% for Meningitec™ and 86% for NeisVac-C®). After the polysaccharide challenge, all three vaccine groups had very high percentages of children with titres  $\geq 1:8$ , but the GMTs were highest for NeisVac-C® (1,318 for Menjugate®, 979 for Meningitec™ and 5,272 for NeisVac-C®). Good response from NeisVac-C® is observed to both *O*-acetyl negative and *O*-acetyl positive strains<sup>(14)</sup>.

Dans une autre étude menée au R.-U., on a administré à des sujets un produit similaire à Meningitec<sup>MC</sup>, simultanément à un vaccin quadrivalent contenant les anatoxines diphtérique et tétanique et le vaccin anticoquelucheux (genre entier) reconstitué avec le vaccin conjugué anti-Hib-CRM<sub>197</sub>, aux âges de 2, 3 et 4 mois; le VAO a aussi été administré<sup>(9)</sup>. Les sujets ont reçu une formule soit de 2 µg ou de 10 µg. Nous présentons ici les résultats liés à la formule de 10 µg, car il s'agit de la concentration actuelle de Meningitec<sup>MC</sup>. Au total, 57 sujets ont reçu la formule de 10 µg du vaccin conjugué contre le méningocoque de séro groupe C. Quatre semaines après la première dose, 68 % des nourrissons présentaient un titre d'anticorps bactéricides  $\geq 1:8$ ; 4 semaines après la deuxième dose, 98 % des nourrissons présentaient ce titre protecteur; et 4 semaines après la troisième dose, 98 % des nourrissons présentaient un tel titre. À l'âge de 14 mois, 53 % des enfants présentaient toujours un titre  $\geq 1:8$ . Les TMG étaient les suivants : 30,3 mesuré 4 semaines après la première dose; 766,3 mesuré 4 semaines après la deuxième dose; 1 011 mesuré 4 semaines après la troisième dose; et 13,5, à l'âge de 14 mois. À l'âge de 15 à 20 mois, environ la moitié des enfants ont reçu une dose contenant 10 µg de vaccin polysaccharidique contre le méningocoque de chacun des sérogroupes A et C; 19 des 20 enfants vaccinés (95 %) présentaient un titre  $\geq 1:8$  un mois après la vaccination, avec un TMG de 256. L'autre moitié des nourrissons de cette étude ont reçu le vaccin polysaccharidique contre le méningocoque des sérogroupes A et C à l'âge de 4 ans<sup>(12)</sup>. Avant de recevoir le vaccin à l'âge de 4 ans, seulement trois des 25 sujets (12 %) qui avaient reçu la formule de 10 µg présentaient un titre d'anticorps bactéricides  $\geq 1:8$ . Un mois après l'administration du vaccin polysaccharidique, 21 sujets sur 22 (95 %) présentaient un titre  $\geq 1:8$ , avec un TMG de 931,6.

Il est possible que NeisVac-C® produise une réponse immunitaire plus forte que Menjugate® ou Meningitec<sup>MC</sup>. Dans une étude menée au R.-U., on a recruté 226 enfants de 12 à 18 mois afin de comparer l'immunogénicité de Menjugate®, de Meningitec<sup>MC</sup> et de NeisVac-C® à l'aide d'une souche de *Neisseria meningitidis* contenant des groupes *O*-acétyl<sup>(13)</sup>. NeisVac-C® semble avoir produit des TMG plus élevés que Menjugate® ou Meningitec<sup>MC</sup>, et ces titres sont demeurés plus élevés au fil du temps. Quatre à 6 semaines après la vaccination, les TMG des sujets vaccinés par Menjugate®, Meningitec<sup>MC</sup> et NeisVac-C® étaient respectivement de 123, 141 et 564. Avant la revaccination 6 mois plus tard par une faible dose de provocation d'un vaccin polysaccharidique, le TMG avait diminué dans tous les groupes, tout en demeurant plus élevé chez les sujets ayant reçu NeisVac-C® (19 pour Menjugate®, 51 pour Meningitec<sup>MC</sup> et 166 pour NeisVac-C®). En outre, le pourcentage de sujets présentant un titre d'anticorps bactéricides  $\geq 1:8$  était plus élevé chez ceux qui avaient reçu NeisVac-C® (57 % pour Menjugate®, 75 % pour Meningitec<sup>MC</sup> et 86 % pour NeisVac-C®). Après la provocation par le vaccin polysaccharidique, un pourcentage très élevé d'enfants présentant des titres  $\geq 1:8$  a été observé dans les trois groupes de sujets, mais les TMG culminaient chez les sujets ayant reçu NeisVac-C® (1 318 pour Menjugate®, 979 pour Meningitec<sup>MC</sup> et 5 272 pour NeisVac-C®). NeisVac-C® produit une bonne réponse tant aux souches contenant des groupes *O*-acétyl qu'aux souches exemptes de ces groupes<sup>(14)</sup>.

Another study in the UK assessed the immunogenicity of a one-, two- or three-dose schedule of NeisVac-C® in infants  $\geq 11$  weeks of age at enrollment<sup>(10)</sup>. NeisVac-C® was administered concurrently with a vaccine containing diphtheria and tetanus toxoid, whole cell pertussis and *H. influenzae* type b (ACT-HibDTwP, Pasteur Merieux); OPV was also administered. Immunogenicity was assessed using three different strains of *N. meningitidis*, two of which were *O*-acetyl positive and one of which was *O*-acetyl negative. Of the 194 infants randomly assigned to the one-dose arm of the study, who received their vaccine at 2 months of age,  $\geq 98.4\%$  of subjects whose blood had been drawn at 1 month after vaccination had a bactericidal level of  $\geq 1:8$ , depending on the strain used in the assay. One month after completing the primary series, protection was achieved in  $\geq 98.9\%$  of the 201 infants randomly assigned to receive NeisVac-C® at 2 and 4 months of age and  $\geq 98.8\%$  of the 191 infants randomly assigned to receive vaccine at 2, 3 and 4 months of age. The GMTs one month after completion of the vaccination schedule were higher in the groups that received two and three doses of vaccine compared with the group that received only one dose (460, 1,325 and 1,405 for one, two and three doses, respectively, for one *O*-acetyl positive strain of *N. meningitidis*). A low-dose polysaccharide vaccine challenge was administered at 13 to 14 months of age. Before the challenge, the group that had received only one dose of NeisVac-C® had a lower percentage of children with a titre of  $\geq 1:8$  than the group that had received two and three doses (43.8%, 59.9% and 70.2%, for one, two and three doses, respectively, for one *O*-acetyl positive strain of *N. meningitidis*). However, all three groups had a very high proportion of participants who achieved a titre of  $\geq 1:8$  one month after the polysaccharide vaccine challenge as well as very high GMTs, the one-dose group having the highest GMTs (6,377, 3,556 and 2,946 for one, two and three doses, respectively, for one *O*-acetyl positive strain of *N. meningitidis*).

The concurrent administration of NeisVac-C® with DTaP/Hib (Infanrix-Hib®, GlaxoSmithKline) was assessed in a further UK study involving 106 infants at 2, 3 and 4 months of age<sup>(15)</sup>; OPV was also administered at each visit. One month after the first dose, 92% of infants had a protective bactericidal level for serogroup C of  $\geq 1:8$ , which increased to 100% 1 month after the second and third doses. The GMTs 1 month after the first, second and third doses were 491, 1,052 and 1,024, respectively. The third dose did not appear to have contributed to the immune response using this schedule.

A recent Cochrane Collaboration review of meningococcal C conjugate vaccines concluded that most studies used three doses of meningococcal C conjugate vaccine in infancy but that two doses may be adequate, as most infants achieve protective titres after two doses, particularly with the tetanus toxoid conjugate vaccine. The reviewers also concluded that two doses of meningococcal C conjugate vaccine generated high antibody titres in children 12 to 18 months of age, and

Dans une autre étude menée au R.-U., on a évalué l'immunogénicité associée à un calendrier de une, deux ou trois doses de NeisVac-C® chez des nourrissons âgés de  $\geq 11$  semaines au moment de leur recrutement<sup>(10)</sup>. On a administré NeisVac-C® simultanément à un vaccin contenant les anatoxines diphtérique et tétanique, le vaccin anticoquelucheux (germe entier) et le vaccin anti-*H. influenzae* type b (Act-Hib-DTcE, Pasteur Mérieux); le VPO a aussi été administré. On a évalué l'immunogénicité à l'aide de trois souches différentes de *N. meningitidis*, dont deux contenaient des groupes *O*-acétyl et une en était exempte. Des 194 nourrissons inscrits aléatoirement dans le groupe ne recevant qu'une dose, vaccinés à l'âge de 2 mois,  $\geq 98,4\%$  de ceux à qui l'on a fait une prise de sang 1 mois après la vaccination présentaient un titre d'anticorps bactéricides  $\geq 1:8$ , selon la souche utilisée pour l'essai. Un mois après avoir complété la série primaire, le titre protecteur a été atteint par  $\geq 98,9\%$  des 201 nourrissons inscrits aléatoirement dans le groupe recevant NeisVac-C® aux âges de 2 et 4 mois et par  $\geq 98,8\%$  des 191 nourrissons inscrits aléatoirement dans le groupe recevant le vaccin aux âges de 2, 3 et 4 mois. Un mois après l'achèvement du calendrier de vaccination, les TMG étaient plus élevés dans les groupes ayant reçu deux ou trois doses du vaccin que dans le groupe n'ayant reçu qu'une seule dose (soit 460, 1 325 et 1 405, respectivement, dans le cas de une, deux et trois doses, pour une souche de *N. meningitidis* contenant des groupes *O*-acétyl). Une faible dose de provocation d'un vaccin polysaccharidique a été administrée à l'âge de 13 à 14 mois. Avant la provocation, le pourcentage d'enfants présentant un titre  $\geq 1:8$  était plus faible dans le groupe qui n'avait reçu qu'une seule dose de NeisVac-C® que dans les groupes ayant reçu deux ou trois doses (43,8 %, 59,9 % et 70,2 %, respectivement, dans le cas de une, deux et trois doses, pour une souche de *N. meningitidis* contenant des groupes *O*-acétyl). Dans les trois groupes toutefois, une très forte proportion des sujets avaient atteint un titre  $\geq 1:8$  un mois après la provocation par le vaccin polysaccharidique, et présentaient des TMG très élevés, qui culminaient dans le groupe n'ayant reçu qu'une seule dose (6 377, 3 556 et 2 946, respectivement, dans le cas de une, deux et trois doses, pour une souche de *N. meningitidis* contenant des groupes *O*-acétyl).

L'administration concomitante de NeisVac-C® et du vaccin DTaP/Hib (Infanrix-Hib®, GlaxoSmithKline) aux âges de 2, 3 et 4 mois a été évaluée dans une autre étude menée au R.-U. auprès de 106 nourrissons<sup>(15)</sup>; le VPO a aussi été administré à chaque consultation. Un mois après la première dose, 92 % des nourrissons présentaient un titre d'anticorps bactéricides protecteur contre le sérotype C (c.-à-d.  $\geq 1:8$ ), une proportion qui est passée à 100 % 1 mois après les deuxième et troisième doses. Un mois après les première, deuxième et troisième doses, les TMG étaient de 491, 1 052 et 1 024, respectivement. La troisième dose n'a pas semblé contribuer à la réponse immunitaire suivant ce calendrier.

Dans un examen mené récemment par Cochrane Collaboration au sujet des vaccins conjugués contre le méningocoque de sérotype C, on a conclu que la plupart des études avaient porté sur trois doses du vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C chez les nourrissons, mais que deux doses pourraient être suffisantes, étant donné que la plupart des nourrissons atteignent les titres protecteurs après deux doses, en particulier dans le cas du vaccin conjugué contenant l'anatoxine tétanique. Les chercheurs ont aussi établi que

the majority were protected after one dose, particularly with the tetanus toxoid conjugate vaccine<sup>(16)</sup>.

Several of the above studies have demonstrated immune memory for meningococcal C conjugate vaccines, as indicated by increases in titres when challenged with polysaccharide or meningococcal C conjugate vaccines<sup>(7-10,12,13)</sup>. 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<sup>(17)</sup>). It may be that, because of the short incubation period, circulating antibodies are required for protection.

### Effectiveness data

Because IMD is rare, the sample size required to do efficacy studies makes such trials prohibitively expensive. Immunogenicity studies and post-licensure effectiveness studies are used to evaluate meningococcal vaccines. Recently, several studies have published effectiveness data based on the use of meningococcal C conjugate vaccines for outbreak management followed by introduction into the routine schedule in Quebec<sup>(18)</sup>, the UK<sup>(19)</sup> and Spain<sup>(20)</sup>. Confidence interval around the estimates of disease in these observational studies are wide because of the relative rarity of cases. These studies have all shown excellent effectiveness in the first year after the mass immunization program. Two of them also provide data on longer-term follow-up<sup>(19,20)</sup>. These studies raise concerns about the long-term effectiveness of the vaccine among children who received the meningococcal C conjugate vaccine as infants.

In the UK, infants received the meningococcal C conjugate vaccine at 2, 3 and 4 months of age. Surveillance data were available for 4 years after the introduction of the vaccination program. Trotter et al.<sup>(19)</sup> found that at > 1 year after the series, effectiveness in the children vaccinated at 2, 3 and 4 months had fallen to -81% (95% CI, -7430% to 71%). Those vaccinated at 5 to 11 months of age and 1 to 2 years of age had somewhat better long-term protection with vaccine effectiveness at > 1 year after vaccination of 82% (95% CI, -8% to 97%) and 61% (95% CI, -327% to 94%) respectively in these age groups. Despite the apparent lack of protection in older children vaccinated as young infants, the total number of cases in this cohort remains low, partly as a result of herd immunity. On the basis of its modeling study, the UK decided to change its meningococcal C conjugate schedule to offer two doses at 3 and 4 months of age with a booster dose at 12 months of age<sup>(21)</sup>.

deux doses de vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C produisaient des titres élevés d'anticorps chez les enfants de 12 à 18 mois, et que la majorité d'entre eux étaient protégés après une dose, en particulier dans le cas du vaccin conjugué contenant l'anatoxine tétanique<sup>(16)</sup>.

Plusieurs des études susmentionnées ont révélé une mémoire immunitaire associée aux vaccins conjugués contre le méningocoque de sérotype C, comme l'indiquent les hausses des titres lors de la provocation par des vaccins polysaccharidiques ou conjugués contre le méningocoque de sérotype C<sup>(7-10,12,13)</sup>. On ne sait toutefois pas si la mémoire immunitaire est suffisante pour assurer une protection contre les MI, lesquelles ont une courte période d'incubation (intervalle de 2 à 10 jours, habituellement 3 à 4 jours<sup>(17)</sup>). Il se pourrait que, dans ce cas, des anticorps circulants soient nécessaires à la protection, en raison justement de la brièveté de la période d'incubation.

### Données sur l'efficacité

Compte tenu de la rareté des MI et de la taille de l'échantillon nécessaire pour mener des études d'efficacité, les coûts liés à de telles études sont prohibitifs. On a donc recours aux études d'immunogénicité et aux études d'efficacité post-homologation pour évaluer les vaccins antiméningococciques. Récemment, des données sur l'efficacité des vaccins conjugués contre le méningocoque de sérotype C comme moyen de lutte contre les éclosions ont été publiées dans plusieurs études, à la suite de l'intégration de ces vaccins au calendrier de vaccination systématique au Québec<sup>(18)</sup>, au R.-U.<sup>(19)</sup> et en Espagne<sup>(20)</sup>. L'intervalle de confiance autour des estimés de maladie dans ces études observationnelles sont grandes à cause de la rareté relative des cas. Ces études ont toutes fait état d'une excellente efficacité au cours de la première année suivant l'adoption du programme de vaccination de masse. Deux d'entre elles contenaient aussi des données issues d'un suivi sur une période plus longue<sup>(19,20)</sup>, et soulèvent des préoccupations quant à l'efficacité à long terme du vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C chez les enfants qui l'ont reçu lorsqu'ils étaient nourrissons.

Au R.-U., les nourrissons ont reçu le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C aux âges de 2, 3 et 4 mois. Des données de surveillance étaient disponibles pour les 4 années qui ont suivi l'adoption du programme de vaccination. Trotter et ses coll.<sup>(19)</sup> ont découvert que > 1 an après la série de vaccins, l'efficacité chez les enfants vaccinés aux âges de 2, 3 et 4 mois avait chuté à -81 % (IC à 95 % : -7 430 % à 71 %). Les enfants vaccinés aux âges de 5 à 11 mois et de 1 à 2 ans présentaient une protection à long terme un peu plus élevée, l'efficacité du vaccin ≥ 1 an après son administration à ces enfants étant de 82 % (IC à 95 % : -8 % à 97 %) et de 61 % (IC à 95 % : -327 % à 94 %), respectivement dans ces groupes d'âge. En dépit du manque apparent de protection chez les enfants plus vieux vaccinés lorsqu'ils étaient de jeunes nourrissons, le nombre total de cas demeure faible dans cette cohorte, en partie à cause de l'immunité collective. En se fondant sur son étude de modélisation, le R.-U. a décidé de modifier son calendrier d'administration du vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C, de façon à donner une première dose à l'âge de 3 mois, une deuxième dose à l'âge de 4 mois et une dose de rappel à l'âge de 12 mois<sup>(21)</sup>.

In Spain, infants were vaccinated with meningococcal C conjugate vaccine at 2, 4 and 6 months of age. Surveillance data were available for 4 years after the introduction of the vaccination program. At > 1 year after vaccination, the effectiveness in those vaccinated as infants was 78% (95% CI, 3.1%-95.0%). Those 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%)<sup>(20)</sup>.

### **Current provincial/territorial recommendations for infants and toddlers**

As of June 2007, the publicly funded programs in Alberta and the Yukon offer routine meningococcal C conjugate vaccine to infants < 12 months of age. Alberta offers three doses of vaccine at 2, 4 and 6 months of age, and Yukon provides two doses at 2 and 6 months. Eight provinces/territories offer vaccine at 12 months of age. Manitoba offers the vaccine in Grade 4, and British Columbia and the Northwest Territories offer it at 2 and 12 months of age. Ten jurisdictions have also offered catch-up campaigns for older age groups<sup>(22)</sup>.

### **Recommendations**

Because of the short incubation period of meningococcal disease, circulating antibodies may be required for protection against IMD. Immunologic data have demonstrated that protective titres following infant meningococcal C conjugate vaccination decrease in the second year of life. Effectiveness studies have demonstrated that protection decreases after 1 year following the completion of the infant vaccination series.

On this basis, NACI recommends that if meningococcal C conjugate vaccine is given to infants < 12 months of age, a booster dose be given in the second year of life (from 12 to 23 months of age). A dose at 12 or 18 months of age would be a convenient time to provide this booster. This replaces NACI's recommendation that one dose of a primary infant immunization series of meningococcal C conjugate vaccine be given after 5 months of age.

Monitoring of the epidemiology of IMD and the effectiveness of meningococcal C conjugate vaccines is ongoing. Recommendations may be adjusted as additional information becomes available.

*NACI has assessed that there is a good rationale for the above recommendation: the strength of the recommendation is A (Table 1), and the level of evidence is assessed as II-2.*

En Espagne, on a administré aux nourrissons le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C, aux âges de 2, 4 et 6 mois. Des données de surveillance étaient disponibles pour les 4 années qui ont suivi l'adoption du programme de vaccination. Plus de 1 an après la vaccination, l'efficacité chez les enfants vaccinés lorsqu'ils étaient nourrissons était de 78 % (IC à 95 % : 3,1 % à 95,0 %). Les enfants vaccinés entre les âges de 7 mois et de 5 ans présentaient une meilleure protection, avec une efficacité vaccinale de 94,3% (IC à 95 % : 71,2 % à 98,8 %) > 1 an après le vaccin<sup>(20)</sup>.

### **Recommandations provinciales/territoriales actuelles concernant les nourrissons et les tout-petits**

Depuis juin 2007, le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C est offert aux nourrissons de < 12 mois dans le cadre des programmes de l'Alberta et du Yukon financés par l'État. Le programme albertain prévoit trois doses, données à l'âge de 2, 4 et 6 mois, et le programme du Yukon prévoit deux doses, à 2 et 6 mois. Dans huit provinces et territoires, le vaccin est donné à l'âge de 12 mois. Au Manitoba, le vaccin est offert en 4<sup>e</sup> année, et il est offert aux âges de 2 et 12 mois en Colombie-Britannique et dans les Territoires du Nord-Ouest. Dix provinces et territoires offrent aussi des campagnes de rattrapage aux groupes plus âgés<sup>(22)</sup>.

### **Recommandations**

En raison de la courte période d'incubation de ces infections, il se pourrait que des anticorps circulants soient nécessaires à la protection contre les MI. Des données immunologiques révèlent que les titres protecteurs obtenus après la vaccination des nourrissons contre le méningocoque de sérotype C diminuent au cours de la deuxième année de vie. Les études d'efficacité ont montré que la protection diminue 1 an après la fin de la série de vaccins administrée aux nourrissons.

Par conséquent, le CCNI recommande, si le vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C est administré à des nourrissons de < 12 mois, qu'une dose de rappel soit donnée au cours de la deuxième année de vie (à l'âge de 12 à 23 mois). Les âges de 12 ou de 18 mois seraient adéquats pour procéder à l'injection de rappel. La présente recommandation du CCNI remplace la recommandation voulant qu'une dose de la série primaire du vaccin conjugué contre le méningocoque de sérotype C soit donnée après l'âge de 5 mois.

L'épidémiologie des MI et l'efficacité des vaccins conjugués contre le méningocoque du sérotype C font l'objet d'une surveillance continue. Les présentes recommandations pourraient être modifiées à mesure que des données additionnelles deviendront disponibles.

*Le CCNI estime que les recommandations susmentionnées sont bien fondées : la fermeté de ces recommandations est établie à A et leur niveau de preuve, à II-2 (tableau 1).*



## Table 1. Quality and strength of evidence

### Level of evidence<sup>(23,24)</sup>

- 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 to be made 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.

## References

1. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Statement on recommended use of meningococcal vaccines*. *CCDR* 2001;27(ACS-6):2-36.
2. National Advisory Committee on Immunization (NACI). *Update on meningococcal C conjugate vaccines*. *CCDR* 2005;31(ACS-3):1-4.
3. Snape MD, Pollard AJ. *Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines*. *Lancet Infect Dis* 2005;5:21-30.

## Tableau 1. Qualité et fermeté des preuves

### Niveau de preuve<sup>(23,24)</sup>

- 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.

## Références

1. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Déclaration sur l'utilisation recommandée des vaccins antiméningococciques*. *RMTC* 2001;27(DCC-6):2-36.
2. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Le point sur les vaccins conjugués contre le méningocoque*. *RMTC* 2005;31(DCC-3):1-4.
3. Snape MD, Pollard AJ. *Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines*. *Lancet Infect Dis* 2005;5:21-30.

- |  |   |
|--|---|
| <p>4. National Advisory Committee on Immunization (NACI). <i>Statement on conjugate meningococcal vaccine for serogroups A, C, Y and W135</i>. CDR 2007;33(ACS-3):1-24.</p> <p>5. GlaxoSmithKline Inc. <i>NeisVac-C®: vaccine product monograph</i>. Mississauga, Ontario: GlaxoSmithKline Inc., 2006.</p> <p>6. Wyeth Canada. <i>Meningitec™: product monograph</i>. Montreal, Quebec: Wyeth Canada, 2007.</p> <p>7. Halperin SA, McDonald J, Samson L et al. <i>Simultaneous administration of meningococcal C conjugate vaccine and diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children: A randomized double-blind study</i>. Clin Invest Med 2002;25:243-51.</p> <p>8. MacLennan JM, Shackley F, Heath PT et al. <i>Safety, immunogenicity and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: A randomized controlled trial</i>. JAMA 2000;283:2795-801.</p> <p>9. Richmond P, Borrow R, Miller E et al. <i>Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory</i>. J Infect Dis 1999;179:1569-72.</p> <p>10. Borrow R, Goldblatt D, Finn A et al. <i>Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom</i>. Infect Immun 2003;71(10):5549-55.</p> <p>11. Borrow R, Balmer P, Miller E. <i>Meningococcal surrogates of protection – serum bactericidal antibody activity</i>. Vaccine 2005;23:2222-27.</p> <p>12. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N et al. <i>Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom</i>. J Infect Dis 2002;186:1353-57.</p> <p>13. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D et al. <i>Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers</i>. J Infect Dis 2001;183:160-63.</p> | <p>4. Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). <i>Déclaration sur le vaccin conjugué contre le méningocoque, sérogroupes A, C, Y et W135</i>. RMTC 2007;33(DCC-3):1-24.</p> <p>5. GlaxoSmithKline Inc. <i>Monographie de produit : vaccin NeisVac-C®</i>. Mississauga (Ontario) : GlaxoSmithKline Inc., 2006.</p> <p>6. Wyeth Canada. <i>Monographie : Meningitec<sup>MC</sup></i>. Montréal (Québec) : Wyeth Canada, 2007.</p> <p>7. Halperin SA, McDonald J, Samson L et coll. <i>Simultaneous administration of meningococcal C conjugate vaccine and diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children: A randomized double-blind study</i>. Clin Invest Med 2002;25:243-51.</p> <p>8. MacLennan JM, Shackley F, Heath PT et coll. <i>Safety, immunogenicity and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: A randomized controlled trial</i>. JAMA 2000;283:2795-801.</p> <p>9. Richmond P, Borrow R, Miller E et coll. <i>Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory</i>. J Infect Dis 1999;179:1569-72.</p> <p>10. Borrow R, Goldblatt D, Finn A et al. <i>Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom</i>. Infect Immun 2003;71(10):5549-55.</p> <p>11. Borrow R, Balmer P, Miller E. <i>Meningococcal surrogates of protection – serum bactericidal antibody activity</i>. Vaccine 2005;23:2222-27.</p> <p>12. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N et coll. <i>Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom</i>. J Infect Dis 2002;186:1353-57.</p> <p>13. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D et coll. <i>Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers</i>. J Infect Dis 2001;183:160-63.</p> |
|--|---|

- |   |   |
|---|---|
| <p>14. Richmond P, Borrow R, Findlow J et al. <i>Evaluation of de-O-acetylated meningococcal C polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in infancy: Reactogenicity, immunogenicity, immunologic priming and bacteriocidal activity against O-acetylated and de-O-acetylated serogroup C strains</i>. Infect Immun 2001;69:2378-82.</p> <p>15. Southern J, Crowley-Luke A, Borrow R et al. <i>Immunogenicity of one, two or three doses of a meningococcal C conjugate vaccine conjugated to tetanus toxoid, given as a three-dose primary vaccination course in UK infants at 2, 3 and 4 months of age with acellular pertussis-containing DTP/Hib vaccine</i>. Vaccine 2006;24:215-19.</p> <p>16. Conterno LO, Silva Filho CR, Rüggeberg JU et al. <i>Conjugate vaccines for preventing meningococcal C meningitis and septicaemia</i>. Cochrane Database Syst Rev 2006, Issue 3. Art No: CD001834. DOI: 10.1002/14651858.CD001834.pub2.</p> <p>17. <i>Meningococcal infection – meningococcal meningitis</i>. In: Heymann DL, ed. <i>Control of communicable disease manual</i>, 18th ed. Washington: American Public Health Association, 2004:359-66.</p> <p>18. De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N et al. <i>Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine</i>. JAMA 2004;292(20):2491-94.</p> <p>19. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB et al. <i>Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction</i>. Lancet 2004;364:365-67.</p> <p>20. Larrauri A, Cano R, Garcia M et al. <i>Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain</i>. Vaccine 2005;23:4097-100.</p> <p>21. Trotter CL, Edmunds WJ, Ramsay ME et al. <i>Modeling future changes to the meningococcal serogroup C conjugate (MCC) vaccine program in England and Wales</i>. Human Vaccines 2006;2:68-73.</p> <p>22. Public Health Agency of Canada and the Canadian Nursing Coalition for Immunization. <i>Publicly funded immunization programs in Canada. Routine schedule for infants and children</i>. Available at: <a href="http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/index.html">http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/index.html</a>. Accessed on 26 June, 2007.</p> | <p>14. Richmond P, Borrow R, Findlow J et coll. <i>Evaluation of de-O-acetylated meningococcal C polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in infancy: reactogenicity, immunogenicity, immunologic priming and bacteriocidal activity against O-acetylated and de-O-acetylated serogroup C strains</i>. Infect Immun 2001;69:2378-82.</p> <p>15. Southern J, Crowley-Luke A, Borrow R et coll. <i>Immunogenicity of one, two or three doses of a meningococcal C conjugate vaccine conjugated to tetanus toxoid, given as a three-dose primary vaccination course in UK infants at 2, 3 and 4 months of age with acellular pertussis-containing DTP/Hib vaccine</i>. Vaccine 2006;24:215-19.</p> <p>16. Conterno LO, Silva Filho CR, Rüggeberg JU et coll. <i>Conjugate vaccines for preventing meningococcal C meningitis and septicaemia</i>. Cochrane Database Syst Rev 2006, Issue 3. Art No: CD001834. DOI: 10.1002/14651858.CD001834.pub2.</p> <p>17. <i>Meningococcal infection – meningococcal meningitis</i>. Dans : Heymann DL, éd. <i>Control of communicable disease manual</i>, 18th ed. Washington: American Public Health Association, 2004:359-66.</p> <p>18. De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N et coll. <i>Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine</i>. JAMA 2004;292(20):2491-94.</p> <p>19. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB et coll. <i>Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction</i>. Lancet 2004;364:365-67.</p> <p>20. Larrauri A, Cano R, Garcia M et al. <i>Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain</i>. Vaccine 2005;23:4097-100.</p> <p>21. Trotter CL, Edmunds WJ, Ramsay ME et coll. <i>Modeling future changes to the meningococcal serogroup C conjugate (MCC) vaccine program in England and Wales</i>. Human Vaccines 2006;2:68-73.</p> <p>22. Agence de la santé publique du Canada et Coalition canadienne des infirmières et infirmiers pour l'immunisation. <i>Programmes d'immunisation subventionnés par l'État au Canada. Calendrier d'immunisation systématique des nourrissons et des enfants</i>. Offert à l'adresse suivante : <a href="http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/index_f.html">http://www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/index_f.html</a>. Consulté le 26 juin 2007.</p> |
|---|---|

23. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care*. Can Med Assoc J 2003;169:207-8.
24. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *The Canadian guide to clinical preventive health care*. Ottawa: Minister of Supply and Services Canada, 1994. Report No.: Cat. no. H21-117/1994E.

23. Canadian Task Force on Preventive Health Care. *New grades for recommendations from the Canadian Task Force on Preventive Health Care*. Can Med Assoc J 2003;169:207-8.
24. Groupe d'étude canadien sur l'examen médical périodique. *Guide canadien de médecine clinique préventive*. Ottawa : Ministre des Approvisionnement et Services Canada, 1994. N° de cat. H21-117/1994F.

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available on the Public Health Agency of Canada (PHAC) website. Many of the articles contain preliminary information and further conformation may be obtained from the sources quoted. PHAC 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 supplements to the CCDR are available at [www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/index.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/index.html).

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

(On-line) ISSN 1481-8531  
©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 d'accéder le site Web de l'Agence de la santé publique du Canada. 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'ASPC 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 ce procurer des copies du RMTC ou des supplément au rapport, veuillez accéder le site Web de l'ASPC à l'adresse suivant: [www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/index.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/index.html).

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

(En direct) ISSN 1481-8531  
©Ministre de la Santé 2007