

Immunogénicité d'un vaccin glycoconjugué tétravalent anti-méningococcique chez les nourrissons

Un essai randomisé et comparatif

Matthew D. Snape, FRACP

Kirsten P. Perrett, MBBS

Karen J. Ford, BN

Tessa M. John, MA

David Pace, MRCPLH

Ly-Mee Yu, MSc

Joanne M. Langley, MD

Shelley McNeil, MD

Peter M. Dull, MD

Francesca Ceddia, MD

Alessandra Anemona, DStat

Scott A. Halperin, MD

Simon Dobson, MD

Andrew J. Pollard, PhD

ON ESTIME QUE TOUS LES ANS 1400 à 2800 cas de maladie méningococcique invasive se produisent aux États-Unis et que 10% à 14% des individus atteints de cette affection meurent.¹ Parmi les survivants, jusqu'à 20% ont des séquelles significatives, tels que handicap neurologique, amputation, et perte auditive.^{2,3}

Les taux les plus élevés de la maladie sont observés chez les nourrissons de moins d'un an (9.2/100 000 durant 1991-2002)¹ ; cependant, un deuxième pic de la maladie est observé lors de l'adolescence, et 75% des infections dans ces groupes d'âge sont provoqués par les sérogroupes C, W-135, ou Y.⁴

Pour l'éditorial voir p 217.

Contexte L'immunisation par un vaccin glycoconjugué quadrivalent méningococcique (séro groupe ACWY) est recommandée chez tous les adolescents des USA. Cependant, le vaccin actuellement autorisé est médiocrement immunogène dans la petite enfance, où sont observés les taux les plus élevés de cette maladie.

Objectif Déterminer l'immunogénicité d'un vaccin méningococcique quadrivalent original CRM197-conjugué (MenACWY) chez des enfants en bas âge.

Schéma, environnement et participants Étude randomisée, en ouvert, contrôlée chez 225 nourrissons âgés de 2 mois au Royaume-Uni et 196 au Canada d'août 2004 à septembre 2006.

Traitement Les enfants en bas âge au Royaume Uni ont reçu un protocole primaire de MenACWY (à 2, 3, et 4 mois ou à 2 et 4 mois) ou un vaccin de *Neisseria meningitidis* glycoconjugué méningococcique monovalent du séro groupe C (MenC) (à 2 et à 4 mois). Tous ont reçu MenACWY à 12 mois. Les nourrissons canadiens ont reçu MenACWY à 2, 4, et 6 mois ou à 2 et 4 mois ; à 12 mois ils ont reçu MenACWY, un vaccin quadrivalent simple polysaccharidique, ou aucun vaccin.

Résultats Selon l'analyse pré-spécifiée per-protocole, les pourcentages (IC 95%) de répondeurs pour MenACWY à 2, 3, et 4 mois après l'immunisation primaire avec des titres hSBA $\geq 1/4$ ont été pour le séro groupe A, 93% (84%-98%) ; pour le C, 96% (89%-99%) ; pour W-135, 97% (90%-100%) ; et pour Y, 94% (86%-98%). Avec une analyse en intention-à-traiter post-hoc en imputant des valeurs pour les données absentes, ces variables sont restées inchangées pour les sérogroupes C et Y ; pour le séro groupe A, les variables étaient de 92% (84%-97%), et pour W-135, de 97% (91%-99%). Dans l'analyse per-protocole des receveurs de MenACWY à 2, 4, et 6 mois, les pourcentages (IC 95%) de répondeurs étaient pour A, 81% (71%-89%) ; C, 98% (92%-100%) ; W-135, 99% (93%-100%) ; et Y, 98% (92%-100%). Avec l'analyse des valeurs imputées, ces valeurs étaient pour A, 83% (74%-89%) ; C, 98% (93%-99%) ; W-135, 99% (94%-100%) ; et Y, 98% (92%-99%). Au moins 84% des receveurs de MenACWY 2 et 4 mois ont atteint un titre hSBA $\geq 1/4$ pour les sérogroupes C, W-135, et Y après l'immunisation primaire, de même qu'ont fait au moins 60% des receveurs pour le séro groupe A (analyse per-protocole et d'imputation). Au moins 95% des receveurs primaires et du rappel de MenACWY ont atteint des titres de hSBA $\geq 1/4$ pour les sérogroupes C, W-135, et Y à 13 mois, de même qu'au moins 84% pour le séro groupe A (analyse per-protocole et analyse d'imputation). Au cours du protocole d'immunisation primaire, une douleur après immunisation lors des mouvements de la jambe a été observée chez 2% des receveurs de UKMenACWY 2 et 4 mois et chez 4% de MenC 2 et 4 mois ; une température de 38°C ou plus a été observée respectivement chez 4% et 2% des receveurs de ces groupes.

Conclusion MenACWY est bien toléré et immunogène chez les nourrissons.

Trial Registration clinicaltrials.gov Identifier: NCT00262002

JAMA. 2008;299(1):39-52

www.jama.com

Affiliations des auteurs: Oxford Vaccine Group, University of Oxford, England (Drs Snape, Perrett, Pace, et Pollard et Mss Ford et John); Centre for Statistics in Medicine, Oxford, England (Ms Yu); Canadian Center for Vaccinology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada (Drs Langley, McNeil, et Halperin); IWK Health Center, Halifax (Drs Langley et Halperin); Queen Elizabeth II Health Sciences Center, Halifax (Dr McNeil);

Novartis Vaccines and Diagnostics, Siena, Italy (Drs Dull, Ceddia, et Anemona); Vaccine Evaluation Center, British Columbia Children's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada (Dr Dobson).

Correspondance: Matthew D. Snape, FRACP, c/o Oxford Vaccine Group, CCVTM, Churchill Hospital, Old Road, Headington, Oxford, OX3 7LJ, England (matthew.snape@paediatrics.ox.ac.uk).

En conséquence, le Comité consultatif des Etats-Unis sur les pratiques en matière d'immunisation conseille maintenant une immunisation avec un vaccin glycoconjugué méningococcique quadrivalent (sérogroupes A, C, W-135, et Y) pour chacun des enfants de 11 à 18 ans.⁵

Ce vaccin contient des saccharides dérivés des capsules des sérogroupes de *Neisseria meningitidis* A, C, W-135, et Y individuellement conjugué aux protéines porteuses de toxines diphtériques. À la différence du vaccin simple quadrivalent polysaccharidique,^{6,7} on prévoit que le vaccin glycoconjugué induira une protection relativement durable et, par une réduction de la transmission due au portage connexe oro-pharyngé, aura comme conséquence une immunité de masse. Cependant, de même qu'avec le vaccin polysaccharidique, le vaccin glycoconjugué quadrivalent autorisé était médiocrement immunogène chez les nourrissons 8 et n'est pas donc autorisé pour l'usage chez les enfants de moins de 2 années aux Etats-Unis⁹ et au Canada.¹⁰

Cette faible immunogénicité chez les enfants en bas âge contraste avec d'autres vaccins glycoconjugués autorisés tels que les vaccins glycoconjugués monovalents du séro groupe C de *N meningitidis*, qui ont été employés efficacement durant l'enfance dans beaucoup de pays développés.¹¹

Par conséquent, en dépit des taux plus élevés de maladie méningococcique invasive survenant chez les enfants de moins de 2 ans, 1 aucun vaccin n'est autorisé dans cette catégorie d'âge aux Etats-Unis pour la prévention de la maladie méningococcique due aux sérogroupes A, C, W-135, ou Y. De même, aucun vaccin n'est disponible pour empêcher les infections dues aux sérogroupes A, Y, ou W-135 dans les pays utilisant les vaccins glycoconjugués monovalents du séro groupe C. De récents développements tels que

l'apparition du séro groupe Y en Amérique du Nord vers la fin des années 90 et les épidémies du séro groupe W-135 dans l'Afrique subsaharienne et le Moyen-Orient ont souligné les variations temporelles imprévisibles de l'épidémiologie des sérogroupes de la maladie méningococcique. En l'absence d'un vaccin qui peut protéger contre le séro groupe B méningococcique, un vaccin méningococcique quadrivalent offre la plus large protection possible contre l'émergence de la maladie méningococcique.

Un vaccin glycoconjugué méningococcique quadrivalent original (MenACWY) a été donc développé. À la différence du vaccin actuellement autorisé, dans lequel un toxoïde chimiquement détoxifié de la diphtérie est employé comme protéine porteuse, MenACWY emploie CRM-197, un mutant naturel de la toxine de diphtérie. D'autres différences incluent l'utilisation d'un adjuvant de phosphate d'aluminium et la quantité et les longueurs des chaînes de saccharide choisies. Nous rapportons ici les résultats d'une épreuve multicentrique contrôlée et randomisée sur la tolérance, la réactogénicité, et l'immunogénicité de ce nouveau vaccin chez des nourrissons.

MÉTHODES

Participants et recrutement

Une étude randomisée de phase II, contrôlée et en ouvert, a été conduite à Oxford, Angleterre, et Halifax et Vancouver, Canada, d'août 2004 à septembre 2006. Les participants britanniques ont été recrutés par des lettres d'information envoyées par l'intermédiaire des services informatiques de santé infantile (responsables de l'envoi des rendez-vous pour des immunisations courantes) aux parents de chacun des nourrissons âgés de 6 semaines dans Oxfordshire, Buckinghamshire, et Berkshire.

Les participants de Vancouver ont été

recrutés par l'intermédiaire de lettres envoyées à tous les nouveaux parents dans le district continental de Vancouver ou par distribution de lettres d'information dans les salles post-natales à l'hôpital Femmes et Enfants. À Halifax, les participants ont été recrutés par lettres d'information envoyées par la poste, par les médecins locaux consentant et par feuillets de publicité. L'étude a recruté des enfants de 2 mois en bonne santé (55 à 89 jours inclus).

Les enfants en bas âge ayant eu une exposition précédente à/ou une infection diphtérique, tétanos, *Hemophilus influenzae* de type b (Hib), coqueluche, poliomyélite, hépatite B, une méningococcémie de séro groupe C, ou une infection pneumococcique, ont été exclus, de même que ceux précédemment immunisés par ces organismes. Les autres critères d'exclusion étaient des réactions anaphylactiques antérieures aux composants des vaccins, des maladies aiguës ou chroniques graves, un dysfonctionnement immunitaire, la réception de produits sanguins, des désordres hémorragiques ou des convulsions, la réception récente d'antibiotiques, d'antipyrétiques au cours des 6 heures avant l'inclusion. Un consentement éclairé écrit a été obtenu des parents ou des tuteurs pour tous les enfants en bas âge inclus. L'approbation éthique a été obtenue du Comité d'Éthique et de Recherches d'Oxfordshire au Royaume-Uni, le comité d'éthique de l'université de Colombie-Britannique et le Comité d'Éthique de l'hôpital des Enfants et des Femmes de Vancouver, et le Conseil d'Éthique et de Recherches du centre médico-social d'IWK à Halifax.

Traitements

Le vaccin à l'étude (MenACWY) était composé de sérogroupes A de *N meningitidis*, des saccharides capsulaires de C, de W-135, et de Y (10 µg du séro groupe A ; 5 µg de chacun des

sérogroupe C, W-135, et Y) individuellement conjugué à une protéine porteuse CRM197 avec du phosphate d'aluminium comme adjuvant.

Le vaccin de contrôle était un vaccin glycoconjugué monovalent du sérogroupe C du *N meningitidis* (MenC ; Menjugate ; Novartis Vaccines, Emeryville, Californie) contenant 10 µg de l'oligosaccharide de sérogroupe C conjugué à CRM197. Une dose d'un cinquième d'un vaccin polysaccharidique simple méningococcique contenant les sérogroupe A, C, W-135, et Y (MenPS ; Menomune ; Sanofi-Pasteur, Swiftwater, Pennsylvanie), contenant 10 µg des sérogroupe A, C, W-135, et des saccharides de Y, a été administrée à un sous-groupe de participants à 12 mois. MenACWY et MenC ont été administrés par voie intramusculaire avec une aiguille de gauge 25, et de 25 millimètres, tandis que MenPS a été administré par voie sous-cutanée avec une aiguille de gauge 25, et de 16 millimètres. Des séries conformes de ces vaccins ont été employées au cours de toute l'étude.

Suivant les indications du TABLEAU 1, la conception de l'étude a tenu compte de l'évaluation des 3 programmes primaires de MenACWY : 2, 3, et 4 mois (UK234) ; 2, 4, et 6 mois

; et 2 et 4 mois (UK24 et CA24). Un groupe contrôle (UKMenC) a reçu MenC à 2 et 4 mois. À l'âge de 12 mois, tous les groupes britanniques ont reçu une dose de rappel de MenACWY, de même que 50% de ceux dans CA24. MenPS a été administré à 12 mois à 50% des participants canadiens (CA246 [PS] et CA24 [PS]) comme sonde d'induction d'une mémoire immunologique par MenACWY. Les participants à CA246 n'ont reçu aucun autre vaccin méningococcique à 12 mois.

À l'étape nourrissons dans l'étude, les participants britanniques étaient randomisés 2:2:1 vers UK234, UK24, et UKMenC, respectivement, tandis que les participants canadiens étaient randomisés 1:1 vers CA246 et CA24. À l'âge de 12 mois, les participants canadiens étaient à nouveau randomisés 1:1 vers des sous-groupes au stade de petite enfance.

La taille de la randomisation par bloc lors de la phase primaire était 5 au Royaume-Uni, tandis que la taille de la randomisation par bloc au Canada lors des phases primaires et d'enfant en bas âge était de 2 ; les chercheurs travaillaient en aveugle par rapport à la taille de la randomisation par bloc lors la conduite de l'étude.

L'attribution des participants à leur groupe de randomisation était réalisée par l'ouverture d'une enveloppe opaque par l'infirmière ou le médecin de l'étude après inclusion du participant dans l'étude.

En plus du vaccin à l'étude, les participants britanniques ont reçu une immunisation concomitante combinée avec un toxoïde diphtérique, un toxoïde tétanique, de la coqueluche acellulaire, de Hib, et d'un vaccin poliomyélitique inactivé (Pediaceel ; Sanofi-Pasteur MSD, Maidenhead, R-U) à 2, 3, et 4 mois et il leur était proposé un vaccin contre la rougeole, les oreillons, et la rubéole à l'âge de 13 mois après le dernier prélèvement sanguin de l'étude.

Les participants canadiens ont reçu une immunisation concomitante avec un toxoïde diphtérique, un toxoïde du tétanos, avec un vaccin antioquelucheux acellulaire, Hib, et un vaccin poliomyélitique inactivé (Pentacel ; Sanofi-Pasteur), un vaccin contre l'hépatite B (Recombivax ; Merck et Co, Whitehouse Station, New Jersey), et vaccin pneumococcique glycoconjugué à valences (Prenvar ; Vaccins de Wyeth, Philadelphie, Pennsylvanie) aux âges de 2, 4, 6, et 12 et un vaccin contre la rougeole, les oreillons, et la

Tableau 1. Schéma de l'étude

Groupe	Programme primaire à 3 doses		Programme primaire à 2 doses		Témoins: UKMenC ^a		
	UK234 ^a	CA246 ^b	UK24 ^a	CA24 ^b			
Nourrissons							
Vaccin	MenACWY	MenACWY	MenACWY	MenACWY	MenC		
Nb. planifié de participants	90	90	90	90	45		
Programme, mois	2, 3, 4	2, 4, 6	2, 4	2, 4	2, 4		
Recueil de sang, mois	2, 5	2, 7	2, 5	2, 5	2, 5		
Enfants en bas âge							
Goupe	UK234	CA246–	CA246[PS]	UK24	CA24 [ACWY]	CA24[PS]	UKMenC
Vaccin	MenACWY	None	MenPS	MenACWY	MenACWY	MenPS	MenACWY
Nb. planifié de participants	100	50	50	100	50	50	100
Programme, mois	12	Not applicable	12	12	12	12	12
Recueil de sang, mois	12, 13	12, 13	12, 13	12, 13	12, 13	12, 13	12, 13

Abréviations : CA24, vaccin glycoconjugué quadrivalent 2 et 4 mois des sérogroupe méningococciques A, C, W-135, et Y, (MenACWY) ; CA246, MenACWY 2, 4, et 6 mois ; MenPS, vaccin simple quadrivalent polysaccharidique des sérogroupe méningococciques A, C, W-135, et Y ; UKMenC, groupe contrôle recevant un vaccin monovalent glycoconjugué méningococcique du sérogroupe C à 2 et 4 mois ; UK234, 2, 3, et de 4 mois MenACWY ; UK24, 2 et 4 mois du vaccin MenACWY.

^a Vaccins concomitants au Royaume-Uni : toxoïde diphtérique, toxoïde tétanique, coqueluche acellulaire, Haemophilus influenzae type b, et vaccin virus polio inactivé (Pediaceel)) 2, 3, et 4 mois.

^b Vaccins concomitants au Canada: toxoïde diphtérique, toxoïde tétanique, coqueluche acellulaire, Haemophilus influenzae type b, et vaccin virus polio inactivé (Pentacel); hépatite B; vaccin glycoconjugué pneumococcique à 2, 4, et 6 mois; vaccin glycoconjugué pneumococcique et rougeole, oreillons et rubéole à l'âge de 12 mois.

et la rubéole (MMR II ; Merck et Co) à l'âge de 12 mois d'âge.

Evaluation de la tolérance

Après chaque immunisation, les participants étaient surveillés pendant 15 minutes pour réaction anaphylactique. Durant la semaine suivant l'administration de chaque vaccin à l'étude, les parents enregistraient les réactions locales au site de vaccination (sensibilité, érythème, et induration) et les réactions systémiques (fièvre [température axillaire >38°C], irritabilité, pleurs persistants, vomissements, diarrhée, somnolence, et anorexie). Les réactions locales étaient classifiées par les parents en catégorie 1 (malaise minimal lors du toucher de la jambe, érythème ou induration de 1-25 millimètres), catégorie 2 (malaise évident lors du toucher de la jambe, érythème ou induration de 26-50 millimètres), ou catégorie 3 (sensibilité entraînant une douleur lors du mouvement de la jambe, érythème ou induration >50 millimètres). Un appel téléphonique aux parents était fait pour sensibiliser au recueil des événements défavorables durant la semaine après les vaccinations à l'étude, de même que mensuellement entre les étapes nourrissons et enfant en bas âge de l'étude et 6 mois après la dernière immunisation de l'étude.

N'importe quel événement défavorable sévère se produisant lors de la durée de l'étude était enregistré ; ceci incluait les maladies pour lesquelles un enfant était admis à l'hôpital ou nécessitait un traitement ambulatoire aux Urgences d'un hôpital local après référence par un médecin. La détermination de la relation entre les événements défavorables et le vaccin de l'étude était faite par les investigateurs de l'étude selon les critères entre la relation temporelle et la plausibilité biologique.

Evaluation immunologique

Des prises de sang ont été effectuées à la ligne de base et 1 mois après l'immunisation primaire finale (âge 5 mois pour tous les groupes excepté CA246, qui a été effectué à 7 mois) et avant et après l'immunisation de l'enfant en bas âge (âge 12 et 13 mois). Les prises de sang ont été centrifugées dans un délai de 24 heures, et le sérum obtenu a été maintenu au-dessous de -18°C jusqu'à l'analyse. Des analyses sériques bactéricides (activité bactéricide du complément humain sérique [hSBA]) pour les sérogroupes méningococciques A, C, W-135, et Y ont été exécutées aux laboratoires Novartis Vaccines, Marburg, Allemagne. Les souches de référence utilisées pour les sérogroupes appropriés étaient le séro groupe A, F8238 ; C, C 11 ; W-135, M01-240070 ; et Y, 860800. Les titres de hSBA ont été exprimés en tant que titres interpolés en fonction de la dilution réciproque de sérum permettant 50% ou plus de destruction de la souche cible après 60 minutes d'incubation par rapport à la croissance au temps 0. Selon la disponibilité du sérum, les concentrations de phosphate de polyribitylribitol, celles spécifiques d'IgG du tétanos et de la diphtérie étaient déterminées pour tous les groupes excepté UKMenC par des analyses d'absorption immuno-enzymatique (ELISAs) au laboratoire Novartis-Vaccines à Marburg, de même que tout le taux total d'immunoglobulines pour l'hépatite B.

Les concentrations sériques d'IgG spécifiques des sérotypes pneumococciques associés au vaccin glycoconjugué pneumococcique à 7 valences ont été mesurées chez les participants canadiens par ELISA à l'unité d'Immunobiologie, Institut pour la Santé Infantile, Londres, Angleterre. Les corrélations sérologiques standards suivantes de protection ont été employées : titres supérieurs ou égaux à 1:4 de hSBA pour les

sérogroupes de méningocoque A, C, W-135, et Y12,13 ; taux d'IgG supérieur ou égal à 0.35 µg/ml pour des sérotypes de pneumocoque ; taux d'IgG supérieur ou égal à 0.1 IU/ml pour le tétanos et la diphtérie ; taux d'IgG supérieur ou égal à 0.15 µg/ml et 1.0 µg/ml pour une protection à court et long terme contre Hib, respectivement ; et taux d'IgG supérieur ou égal à 10 mIU/ml pour l'hépatite B. Le personnel du laboratoire travaillait en aveugle par rapport au groupe du participant.

Analyses statistiques

Le premier objectif de cette étude était d'évaluer le pourcentage de participants dont le sérum, 1 mois après MenACWY à 2, 3, et 4 ou 2, 4, et 6 mois d'âge, démontrait des titres de hSBA supérieurs ou égaux à 1:4 contre les sérogroupes méningococciques A, C, W-135, et Y.

L'hypothèse nulle était que, pour au moins 1 séro groupe, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% bilatéral serait inférieure à 70%. Le pourcentage des participants ayant des titres de hSBA supérieurs à 1:4 et 1:8 a été calculé pour tous les sérogroupes à tous les temps de prélèvement sanguin, et les IC 95% bilatéraux ont été déterminés avec la méthode de Clopper-Pearson. En outre, les titres de hSBA étaient transformés en logarithme et leurs titres moyens géométriques et les IC 95% bilatéraux étaient calculés.

Dans une analyse post-hoc, une évaluation de la réponse à MenPS a été faite en calculant le pourcentage des participants réalisant une augmentation quadruple ou plus grande des titres de hSBA, et l'IC 95% pour cette valeur a été calculé au moyen de la méthode de Clopper-Pearson.

Pour les groupes britanniques, des analyses post-hoc ont été effectuées pour comparer le pourcentage de répondeurs entre les groupes en

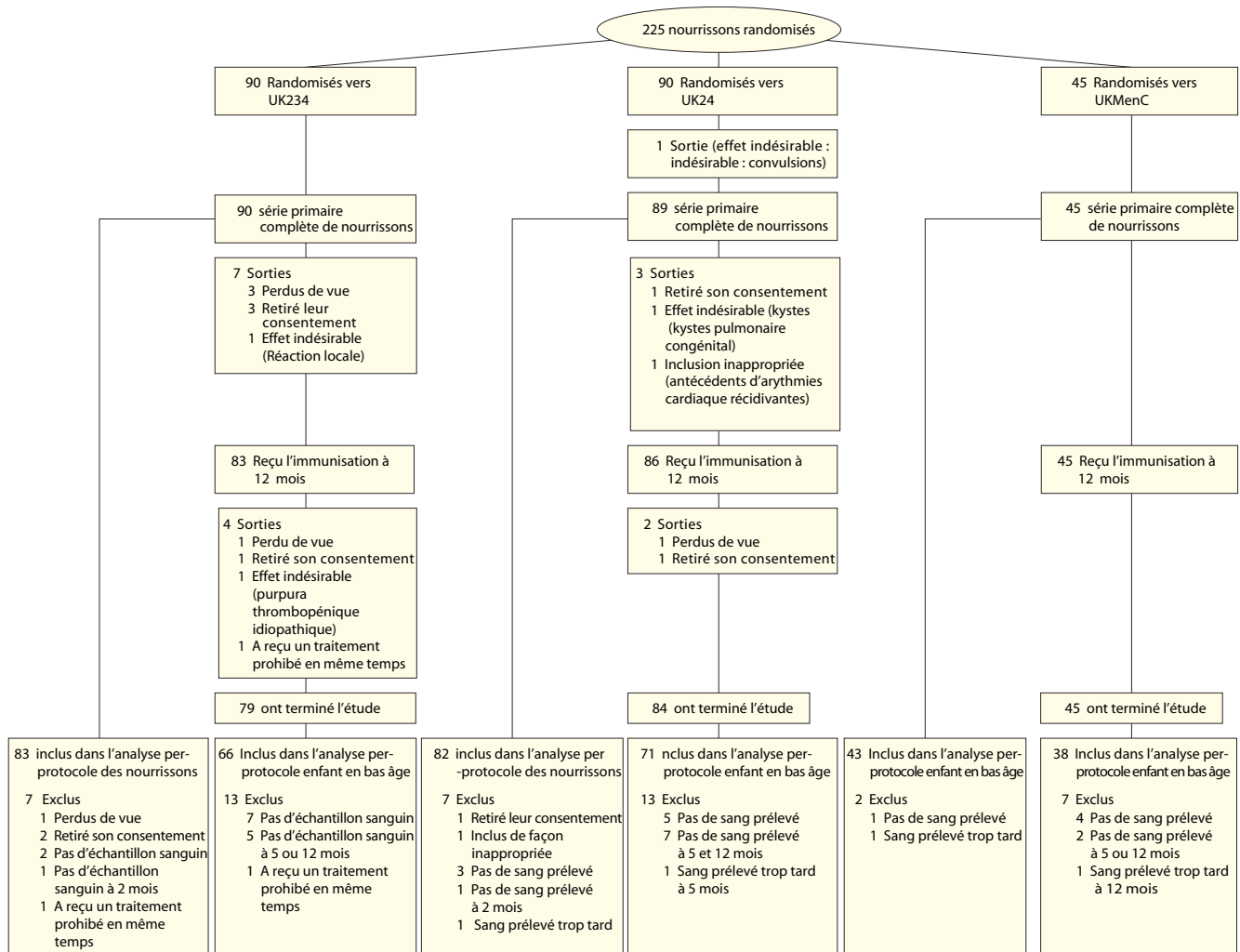
employant une régression logistique exacte et pour comparer les titres moyens géométriques de hSBA à l'analyse du modèle de variance. Ces comparaisons ont été également faites pour CA246 (PS) et CA24 (PS) à 13 mois, mais pas pour CA246 et CA24 à l'étape infantile, car les prises de sang ont été faites à des âges différents. Pour les données de tolérance, les résultats ont été rapportés d'une manière descriptive car aucune analyse statistique formelle n'a été faite.

La population primaire pré-spécifiée

pour l'analyse d'immunogénicité était la population per-protocole. Les participants étaient exclus de cette population s'ils ne recevaient pas tous les vaccins indiqués ou s'ils recevaient des médicaments concomitants interdits (antibiotiques, corticoïdes, ou vaccins non dans le protocole). Des exclusions étaient également faites dans l'analyse d'immunogénicité des nourrissons si aucune prise de sang n'avait été faite à 2 mois ou à la fin des immunisations primaires et, pour l'étape d'enfant en bas âge, si aucun sang n'avait été

prélevé après immunisation primaire, à 12 mois ou à 13 mois. Des exclusions étaient également faites si ces prises de sang étaient effectuées plus de 56 jours après la vaccination ou, en raison de prises de sang à douze mois, plus de 56 jours après le premier anniversaire du participant (prise de sang tardive). Une stricte analyse en intention-de-traiter n'a pas été possible en raison de l'exclusion de participants durant l'étude pour violations de protocole ; cependant, les données démographiques et d'immunogénicité

Figure 1. Distribution des participants dans l'étude, Centre Royaume-Uni



Tous les participants ont reçu au moins 1 immunisation au stade de nourrisson et ont été inclus dans l'analyse de tolérance et de réactogénicité de population pour le stade nourrissons.

La population au stade d'enfant en bas âge pour la réactogénicité était composée de tous ceux qui avaient reçu une dose à douze mois de vaccin glycoconjugué quadrivalent méningococcique pour les sérogroupes A, C, W-135 et Y (MenACWY). UK234 indique la vaccination primaire de MenACWY chez les enfants en bas âge britanniques à 2, 3, et 4 mois ; UK24, vaccination primaire de MenACWY des enfants en bas âge à 2 et 4 mois ; et UKMenC, un vaccin de séro-groupe C Neisseria meningitidis chez les nourrissons britanniques à 2 et 4 mois.

des participants inclus et exclus de l'analyse per-protocole étaient comparables. En outre, en plus de l'analyse per-protocole, nous avons exécuté une analyse post-hoc qui a utilisé toutes les données disponibles et a inclus des valeurs imputées pour remplacer des données manquantes (approche multiple d'imputation). Chaque valeur manquante était remplacée par un ensemble de valeurs plausibles qui représentent l'incertitude sur les bonnes valeurs à imputer. L'imputation multiple a été effectuée séparément pour chaque groupe randomisé, avec des variables incluses

dans chaque modèle personne dépendant des mesures sérologiques disponibles, plus l'âge, le sexe, le poids et la taille. Les IC 95% du pourcentage de répondants ont été exécutés avec le test score.¹⁴ La population pour l'analyse de tolérance vaccinale était composée d'individus ayant reçu au moins 1 dose de vaccin. L'analyse démographique a été exécutée sur la population totale incluse.

Les données ont été analysées à l'aide de la version 8.2 (analyse per-protocole) (SAS Institute Inc., Cary, Caroline du Nord). Une régression logistique exacte et les analyses

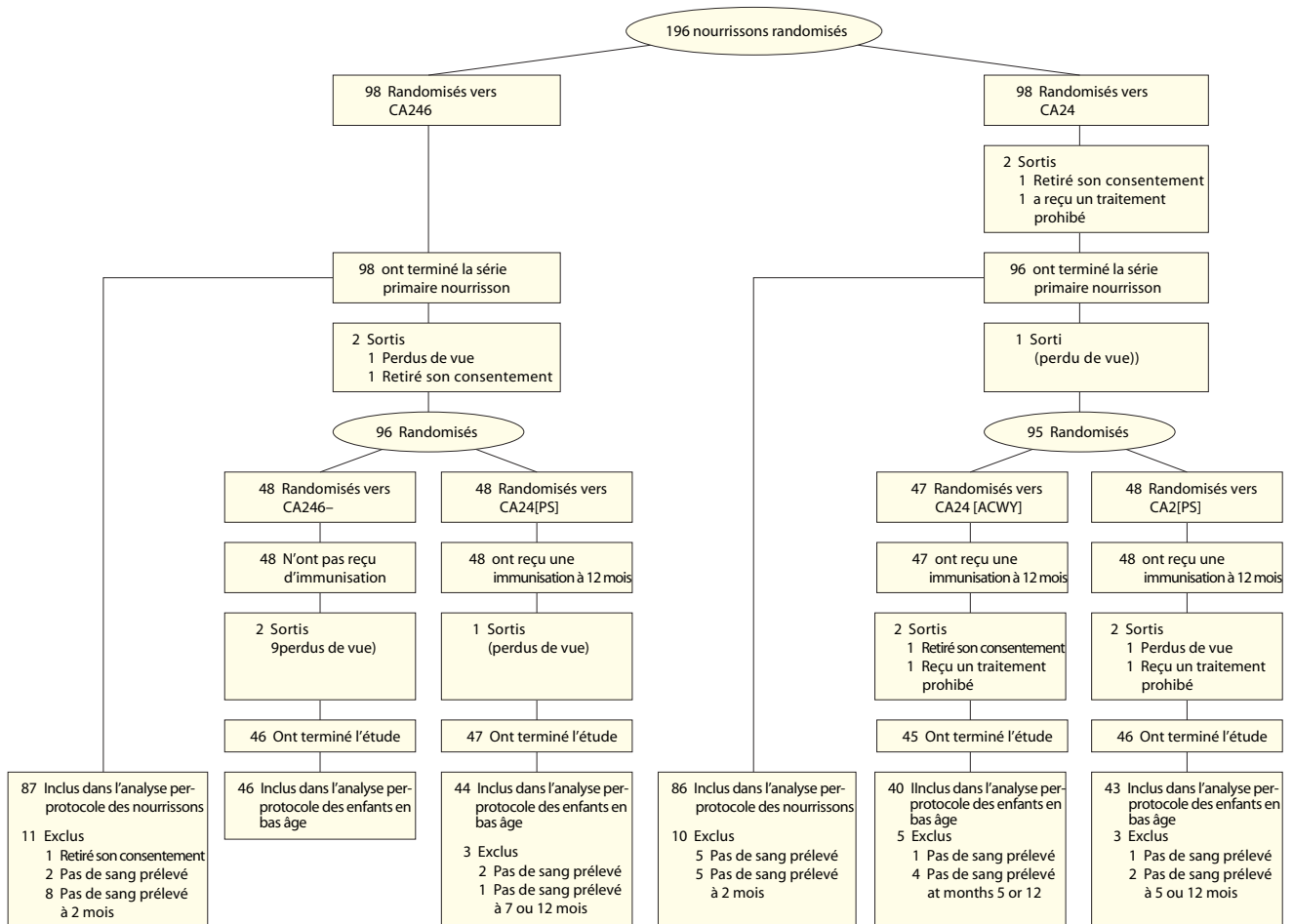
multiples d'imputation ont été exécutées avec la version 10 de Stata (StataCorp, College Station, Texas).

En prenant comme hypothèse un niveau de 5% de significativité, avec un taux de sorties de 11% et un taux de réponse prévu de 87% pour chaque séro groupe, une taille d'échantillon de 90 participants dans chaque groupe de UK234 et CA246 donnait une puissance de 80% pour rejeter l'hypothèse nulle.

RÉSULTATS

Au total, 421 participants ont été inclus (225 R-U ; 196 Canada), dont

Figure 2. Distribution des participants dans l'étude du centre canadien



Tous les participants ont reçu au moins 1 immunisation au stade nourrisson et ont été inclus dans l'analyse de tolérance et de réactogénicité pour le stade nourrisson. La population de la réactogénicité du stade des enfants en bas âge était composée de tous ceux ayant reçu une dose à douze mois de vaccin glycoconjugué quadrivalent méningococcique pour les sérogroupes A, C, W-135 et Y (MenACWY). CA246 indique la vaccination primaire de MenACWY des enfants en bas âge canadiens à 2, 4, et 6 mois ; CA24, vaccination primaire de MenACWY des FNI canadiennes à 2 et 4 mois ; CA246-, pas d'immunisation à 12 mois ; et CA246[PS] et CA24[PS], vaccin polysaccharidique simple avec les sérogroupes méningococciques A, C, W-135, et Y.

Tableau 2. Age et sexe des participants à l'inclusion et au moment de la fin des immunisations.

Groupe	UK234 (n = 90)	CA246 (n = 98)	UK24 (n = 90)	CA24 (n = 98)	UKMenC (n = 45)		
Age, moyen (extrêmes), j	62.1 (55-83)	65.6 (55-87)	61.3 (55-79)	65.8 (55-88)	62.6 (55-86)		
Masculin, %	46	46	49	49	19		
Délai jusqu'à la fin du protocole primaire de MenACWY, moyenne (extrêmes), j	65.7 (57-91) [n = 90]	120.4 (112-146) [n = 98]	64.5 (57-81) [n = 89]	59.7 (57-71) [n = 96]	64.6 (57-83) [n = 45]		
Age au moment de la vaccination moyenne (extrêmes), j	392.4 (368-421) [n = 83]	CA246-- 373.7 (367-394) [n = 48]	CA246[PS] 375.3 (366-412) [n = 48]	395.0 (367-433) [n = 86]	CA24 [ACWY] 374.7 (366-399) [n = 47]	CA24[PS] 373.7 (366-399) [n = 48]	392.5 (372-422) [n = 45]

Abréviations: CA24, vaccin glycoconjugué (MenACWY) tétravalent à 2 et 4 mois méningococcique avec les sérogroupes A, C, W-135, et Y; CA246, MenACWY 2, 4 et 6 mois; UKMenC, groupe témoin recevant un vaccin glycoconjugué monovalent avec le séro groupe méningococcique C à 2 et 4 mois; UK234, MenACWY 2, 3, et 4 mois; et UK24, MenACWY 2 et 4 mois.

dont 392 (93%) ont fini l'étude (208 [92%] R-U ; 184 [94%] Canada) (Figures 1 et 2). Les groupes démographiques des participants sont montrés dans le TABLEAU 2 et étaient semblables entre les groupes. Les nombres de participants inclus dans l'analyse d'immunogénicité per-protocole étaient 381 pour l'étape infantile et 348 pour l'analyse à treize mois. Immunogénicité

Objectif primaire.

Après immunisation avec MenACWY à 2, 3, et 4 mois d'âge, le pourcentage des participants ayant des titres supérieurs ou égaux à 1:4 de hSBA était de 92% ou plus pour chacun des 4 sérogroupes dans les analyses per-protocole et d'imputation (TABLEAU 3). L'immunisation à 2, 4, et 6 mois d'âge a eu comme conséquence un pourcentage pareillement élevé de participants atteignant la corrélation de protection pour les sérogroupes C, W-135, et Y ; cependant, pour le séro groupe A ce pourcentage a été inférieur (81% [IC 95%, 71%-89%] dans l'analyse per-protocole; 83% [IC 95%, 74%-89%] pour l'analyse d'imputation). Puisque la limite inférieure de l'IC 95% pour le pourcentage de participants ayant des titres supérieurs ou égaux à 1:4 de hSBA était supérieure à 70% pour tous les sérogroupes dans UK234 et CA246, l'hypothèse nulle a été rejetée.

Objectifs secondaires.

Le pourcentage des participants recev-

ant MenACWY à 2 et 4 mois d'âge et atteignant des titres de hSBA supérieurs ou égaux à 1:4 était au moins de 84% pour les sérogroupes C, W-135, et Y pour les deux analyses ; les réponses au composant du séro groupe A étaient inférieures, à 60% (UK24) et à 66% (CA24). Les titres moyens géométriques de hSBA ont diminué à 12 mois d'âge, mais ont été augmentés avec succès par une dose à douze mois de MenACWY, de telle façon que pour les deux analyses le pourcentage de participants dans les groupes « amorce » et « rappel » avec MenACWY (UK234, UK24, et CA24 [ACWY]), atteignant des titres de hSBA supérieurs ou égaux à 1:4, était au moins de 95% des participants pour chacun des sérogroupes C, W-135, et Y et 84% pour le séro groupe A (TABLEAU 4).

Des tendances semblables ont été observées lorsqu'un seuil plus conservateur avec des titres de hSBA supérieurs ou égaux à 1:8 a été appliqué. Un mois après le protocole MenACWY à 2, 3, et 4 mois, une analyse per-protocole a indiqué que 88%, 92%, 88%, et 93% des participants avaient atteint un titre de hSBA supérieur ou égal à 1:8 pour les sérogroupes A, C, W, et Y, respectivement ; après un protocole 2, 4, et 6 mois, ces pourcentages étaient 76%, 98%, 96%, et 89%. Un mois après un protocole MenACWY à 2 et 4 mois, 76% participants ou plus avaient atteint un hSBA supérieur ou égal à 1:8 pour les sérogroupes C, W-135, et Y, tandis que cette corrélation était réalisée pour le

cette corrélation était réalisée pour le séro groupe A par 54% et 58% des participants dans UK24 et CA24, respectivement.

Dans ces sous-groupes randomisés pour recevoir une stimulation immunitaire avec le vaccin simple polysaccharidique à 12 mois (TABLEAU 5), le pourcentage de participants ayant eu au moins une quadruple augmentation des titres de hSBA s'est étendu de 65% (CA246 [PS], séro groupe C) à 95% (CA24 [PS], sérogroupes W-135 et Y) dans l'analyse per-protocole et 64% (CA246 [PS], séro groupe C) à 96% (CA24 [PS], séro groupe Y) dans l'analyse d'imputation.

Un mois après l'immunisation primaire, le pourcentage de participants inclus dans l'analyse per-protocole et atteignant des concentrations d'IgG de toxoïde diphtérique supérieures ou égales à 0.1 IU/ml était 97% (UK234), 100% (CA246), et 96% (UK24). Pour Hib (IgG phosphate de polyribitylribitol ≥ 0.15 $\mu\text{g/ml}$), ces pourcentages étaient 97%, 100%, et 97%, respectivement, tandis que 100% des participants de ces groupes réalisaient des concentrations d'IgG de toxoïde tétanique supérieures ou égales à 0.1 IU/ml.

(Les participants à CA24 ont donné du sérum à 5 mois, avant leur dose finale de toxoïde diphtérique, toxoïde tétanique, de coqueluche acellulaire, de Hib et de vaccin de virus polio inactivé, d'hépatite B, et du vaccin glycoconjugué pneumococcique.

IMMUNOGENICITE D'UN VACCIN GLYCOCONJUGUE TETRAVALENT ANTIMENINGOCOCCIQUE
CHEZ LES NOURRISSONS

L'immunogénicité vaccinale concomitante n'a pas été évaluée pour les enfants du groupe d'UKMenC.) ont réalisé une concentration en IgG virus hépatite B supérieure ou égale à 10 unités internationales (UI), et une IgG sérotype-spécifique pneumococcique supérieure ou égale à 0.35 µg/ml a été observée chez 100% (sérotype 4), 90% (6B), 97% (9V), 100% (14), 93% (18C),

Tableau 3. Immunogénicité au stade nourrisson pour les sérogroupes méningococciques A, C, W-135, et Y

Séro groupe	UK234		CA246		UK24		CA24		UKMenC	
	Pre	Post ^{a,b}	Pre	Post	Pre	Post ^c	Pre	Post	Pre	Post
Analyse per-protocole^d										
Nourrissons avec titres hSBA										
≥1:4, Nb./total										
et % (CI 95%)										
A	4/69 6 (2-14)	64/69 93 (84-98)	0/80 0 (0-5)	65/80 81 (71-89)	3/68 4 (1-12)	41/68 60 (48-72)	2/79 3 (0-9)	52/79 66 (54-76)	5/38 13 (4-28)	1/38 3 (0.06-14)
C	14/79 18 (10-28)	76/79 96 (89-99)	13/86 15 (8-24)	84/86 98 (92-100)	10/77 13 (6-23)	65/77 84 (74-92)	11/74 15 (8-25)	67/74 91 (81-96)	9/40 23 (11-38)	39/40 98 (87-100)
W-135	37/69 54 (41-66)	67/69 97 (90-100)	24/78 31 (21-42)	77/78 99 (93-100)	33/73 45 (34-57)	67/73 92 (83-97)	18/74 24 (15-36)	67/74 91 (81-96)	16/36 44 (28-62)	0/36 0 (0-10)
Y	17/81 21 (13-31)	76/81 94 (86-98)	15/87 17 (10-27)	85/87 98 (92-100)	14/76 18 (10-29)	64/76 84 (74-92)	7/74 9 (4-19)	64/74 86 (77-93)	9/40 23 (11-38)	0/40 0 (0-9)
hSBA GMT (CI 95%)										
A	2.2 (2.04-2.38)	53 (38-74)	2 ^e	21 (15-29)	2.17 (2.01-2.35)	12 (8.36-16)	2.07 (1.93-2.23)	11 (7.91-15)	2.59 (2.33-2.87)	2.05 (1.3-3.23)
C	2.79 (2.36-3.31)	79 (56-112)	2.64 (2.25-3.11)	124 (89-172)	2.54 (2.14-3.02)	52 (37-74)	2.77 (2.33-3.31)	55 (38-79)	2.74 (2.16-3.48)	339 (209-551)
W-135	5.76 (4.39-7.57)	65 (46-92)	4.03 (3.12-5.21)	73 (53-102)	5.33 (4.09-6.94)	48 (34-67)	3.6 (2.77-4.69)	44 (31-61)	5.7 (3.91-8.31)	2 ^e
Y	2.72 (2.34-3.17)	56 (41-77)	2.64 (2.28-3.05)	64 (47-87)	2.56 (2.19-2.99)	26 (19-37)	2.27 (1.94-2.66)	27 (19-38)	2.74 (2.2-3.4)	2 ^e
Multiple Imputation Analysis^f										
	Pre (n = 90)	Post (n = 90)^{a,b}	Pre (n = 98)	Post (n = 98)	Pre (n = 90)	Post (n = 90)^c	Pre (n = 97)^h	Post (n = 97)^h	Pre (n = 45)	Post (n = 45)
Nourrissons avec titre hSBA										
≥1:4, % (95% CI) ^g										
A	5 (2-12)	92 (84-97)	0 (0-4)	83 (74-89)	6 (2-13)	60 (48-71)	4 (2-10)	66 (55-75)	12 (5-24)	2 (0.4-12)
C	18 (12-28)	96 (89-99)	14 (8-23)	98 (93-99)	17 (10-26)	85 (76-91)	19 (11-30)	90 (82-95)	22 (12-36)	98 (88-100)
W-135	53 (42-64)	97 (91-99)	38 (27-49)	99 (94-100)	44 (34-55)	92 (84-96)	25 (15-37)	91 (83-96)	53 (38-67)	0 (0-8)
Y	22 (15-32)	94 (86-98)	19 (11-29)	98 (92-99)	21 (13-30)	84 (75-91)	16 (3-32)	87 (78-93)	26 (15-40)	0 (0-8)
hSBA GMT (CI 95%) ^g										
A	2.19 (2.00-2.40)	50 (36-70)	2 ^e	22 (16-29)	2.21 (2.00-2.45)	12 (7.92-18)	2.12 (2.00-2.25)	11 (7.80-15)	2.50 (2.02-3.10)	2.04 (1.96-2.13)
C	2.80 (2.34-3.37)	80 (60-106)	2.63 (2.06-3.35)	122 (95-157)	2.73 (2.31-3.23)	53 (35-80)	2.96 (2.36-3.73)	56 (39-81)	2.70 (2.21-3.32)	330 (222-490)
W-135	5.69 (4.41-7.34)	66 (46-94)	5.03 (3.62-6.99)	79 (61-103)	5.28 (4.06-6.86)	48 (34-69)	3.78 (2.78-5.15)	45 (32-64)	6.99 (4.59-11)	2 ^e
Y	3.77 (2.40-3.20)	55 (40-75)	2.75 (2.26-3.34)	65 (49-85)	2.64 (2.30-3.03)	28 (19-40)	2.52 (1.96-3.26)	27 (19-37)	3.02 (2.32-3.94)	2 ^e

Abbréviations: CA24, vaccin glycoconjugué (MenACWY) tétravalent à 2 et 4 mois méningococcique avec les sérogroupes A, C, W-135, et Y; CA246, MenACWY 2, 4 et 6 mois; IC, intervalle de confiance; GMT, titre moyen géométrique; hSBA, activité bactéricide du complément sérique humain; UKMenC, groupe témoin recevant un vaccin monovalent glycoconjugué du séro groupe C méningococcique à 2 et 4 mois; UK234, MenACWY 2, 3, et 4 mois; UK24, MenACWY 2 et 4 mois.

^a Valeurs de P de UK234 vs UK24 pour la comparaison des valeurs à 5 mois du pourcentage avec hSBA ?1:4 selon le séro groupe: A <0.001, C = 0.02, W-135 = 0.31, Y = 0.09 (analyse per-protocole); A <0.001, C = 0.03, W-135 = 0.15, Y = 0.06 (analyse multiple d'imputation). hSBA GMTs selon le séro groupe: A <0.001, C = 0.09, W-135 = 0.19, Y <0.001 (analyse per-protocole); A <0.001, C = 0.10, W-135 = 0.16, Y = 0.002 (analyse multiple d'imputation).

^b Valeurs de P de UK234 vs UKMenC pour la comparaison des valeurs à 5 mois des pourcentages avec hSBA ?1:4 selon le séro groupe: A, W-135, et Y <0.001 (analyse per-protocole et multiple d'imputation), C <0.99 (analyse per-protocole); C = 0.58 (analyse multiple d'imputation). hSBA GMTs selon le séro groupe: <0.001 pour tous les sérogroupes (analyses per-protocole and multiple d'imputation).

^c Valeurs de P de UK24 vs UKMenC pour les comparaisons des valeurs à 5 mois des pourcentages avec hSBA ?1:4 selon le séro groupe: A, W-135, et Y <0.001, C = 0.05 (les deux, analyses per-protocole et multiple d'imputation). hSBA GMTs selon les sérogroupes: <0.001 pour tous les sérogroupes (analyse per-protocole et multiple d'imputation).

^d Les populations per-protocole indiquées dans les Figures sont le nombre de participants avec un résultat hSBA pour au moins un séro groupe. Les dénominateurs donnés ici et dans le tableau Table 4 reflètent les nombres de participants ayant un résultat hSBA pour le séro groupe pertinent et peuvent donc être plus bas.

^e Valeurs de confiance non calculées car toutes les valeurs sont égales (variation zéro).

^f Les données manquantes ont été imputées par une méthode multiple d'imputation.

^g Les intervalles de confiance dans l'analyse multiple d'imputation ont été informatisées avec la méthode score.

^h Un participant n'avait pas de résultat de test sanguin.

IMMUNOGENICITE D'UN VACCIN GLYCOCONJUGUE TETRAVALENT ANTIMENINGOCOCCIQUE
CHEZ LES NOURRISSONS

100% (19F), et 93% (23F) des individus. éprouvant une réaction après respectivement. Bien que le pourcent-
l'immunisation aux étapes infantiles et age de participants éprouvant une
Réactogénicité et tolérance. d'enfant en bas âge sont montrés dans sensibilité locale de niveau 3 après au
Les pourcentages de participants le TABLEAU 6 et le TABLEAU 7, moins 1 des immunisations primaires

Tableau 4. Immunogénicité au stade nourrisson pour les sérogroupes méningococciques A, C, W-135, et Y

Séro groupe	UK234		CA246-		UK24		CA24 [ACWY]		UKMenC	
	12 mo	13 mo ^{a,b}	12 mo	13 mo	12 mo	13 mo ^c	12 mo	13 mo	12 mo	13 mo
Analyse per-protocole										
Nourrissons avec titres hSBA titer \geq 1:4, Nb./total and % (IC 95%)										
A	13/62 21 (12-33)	58/62 94 (84-98)	18/44 41 (26-57)	15/44 34 (20-50)	5/64 8 (3-17)	55/64 86 (75-93)	2/39 5 (1-17)	36/39 92 (79-98)	0/37 0 (0-9)	22/37 59 (42-75)
C	39/65 60 (47-72)	64/65 98 (92-100)	32/46 70 (54-82)	31/46 67 (52-80)	27/67 40 (28-53)	64/67 96 (87-99)	19/40 48 (32-64)	39/40 98 (87-100)	33/37 89 (75-97)	36/37 97 (86-100)
W-135	46/57 81 (68-90)	57/57 100 (94-100)	38/40 95 (83-99)	38/40 95 (83-99)	32/57 56 (42-69)	57/57 100 (94-100)	26/35 74 (57-88)	35/35 100 (90-100)	4/37 11 (3-25)	32/37 86 (71-95)
Y	56/65 86 (75-93)	65/65 100 (94-100)	40/46 87 (74-95)	40/46 87 (74-95)	34/66 52 (39-64)	66/66 100 (95-100)	26/40 65 (48-79)	40/40 100 (91-100)	2/37 5 (1-18)	32/37 86 (71-95)
hSBA GMT (IC 95%)										
A	2.97 (2.57-3.44)	134 (87-207)	4.38 (3.54-5.41)	3.72 (2.44-5.68)	2.31 (2-2.66)	47 (31-72)	2.18 (1.74-2.73)	67 (43-106)	2 ^d	10 (5.81-18)
C	7.94 (5.84-11)	429 (288-639)	13 (8.72-18)	11 (6.59-17)	5.18 (3.83-7.02)	236 (159-349)	4.64 (3.11-6.91)	216 (130-356)	26 (17-39)	912 (538-1545)
W-135	16 (11-23)	792 (544-1154)	23 (15-35)	29 (18-48)	8.1 (5.76-11)	503 (345-732)	8.84 (5.63-14)	381 (224-650)	2.43 (1.59-3.71)	25 (15-39)
Y	19 (14-26)	1395 (979-1989)	25 (17-37)	27 (17-43)	6.65 (4.88-9.06)	508 (358-723)	7.99 (5.29-12)	308 (191-499)	2.16 (1.43-3.26)	35 (22-56)
Analyse multiple d'imputation^e										
	12 mo (n = 90)	13 mo ^{a,b} (n = 90)	12 mo (n = 49)	13 mo (n = 49)	12 mo (n = 90)	13 mo ^c (n = 90)	12 mo (n = 48)	13 mo (n = 48)	12 mo (n = 45)	13 mo (n = 45)
Nourrissons avec titres hSBA titer \geq 1:4, % (IC 95%) ^f										
A	19 (12-29)	92 (84-97)	41 (28-55)	36 (24-51)	8 (4-17)	84 (74-91)	9 (2-22)	92 (80-97)	0 (0-8)	58 (42-71)
C	58 (47-68)	98 (93-100)	70 (56-81)	68 (54-80)	44 (33-56)	95 (88-98)	47 (33-61)	98 (89-100)	88 (77-97)	98 (88-100)
W-135	77 (66-86)	100 (98-100)	94 (83-98)	96 (86-99)	63 (51-73)	100 (98-100)	70 (56-82)	100 (93-100)	11 (1-27)	86 (73-94)
Y	83 (74-90)	100 (96-100)	88 (75-94)	87 (75-94)	55 (44-65)	99 (97-100)	63 (49-76)	100 (93-100)	4 (1-15)	84 (71-93)
hSBA GMT (IC 95%) ^f										
A	2.90 (2.41-3.50)	110 (74-164)	4.37 (3.18-6.01)	4.19 (2.96-5.93)	2.3 (2.05-2.58)	48 (31-74)	2.37 (1.94-2.88)	69 (41-118)	2 ^d	9.49 (6.00-15)
C	7.23 (5.37-9.74)	390 (284-537)	12 (8-19)	12 (7.14-19)	5.34 (3.96-7.21)	254 (173-373)	4.78 (3.45-6.62)	249 (151-410)	26 (18-39)	977 (579-1649)
W-135	14 (10-20)	752 (531-1064)	21 (15-30)	39 (24-66)	10 (6.91-14)	564 (396-804)	9.25 (6.10-14.02)	463 (288-745)	2.47 (1.73-3.52)	24 (16-38)
Y	18 (13-24)	1259 (951-1668)	24 (16-37)	32 (19-53)	7.2 (5.27-10)	606 (432-850)	8.15 (5.49-12)	318 (206-492)	2.13 (1.94-2.33)	34 (20-56)

Abbréviations: CA24, vaccin glycoconjugué (MenACWY) tétravalent à 2 et 4 mois méningococcique avec les sérogroupes A, C, W-135, et Y; CA246, MenACWY 2, 4 et 6 mois; IC, intervalle de confiance; GMT, titre moyen géométrique; hSBA, activité bactéricide du complément sérique humain; UKMenC, groupe témoin recevant un vaccin monovalent glycoconjugué du séro groupe C méningococcique à 2 et 4 mois; UK234, MenACWY 2, 3, et 4 mois; UK24, MenACWY 2 et 4 mois.

^a Valeurs de P de UK234 vs UK24 pour la comparaison des valeurs à 5 mois du pourcentage avec hSBA \geq 1:4 selon le séro groupe: A <0.001, C = 0.02, W-135 = 0.31, Y = 0.09 (analyse per-protocole); A <0.001, C = 0.03, W-135 = 0.15, Y = 0.06 (analyse multiple d'imputation). hSBA GMTs selon le séro groupe: A <0.001, C = 0.09, W-135 = 0.19, Y <0.001 (analyse per-protocole); A <0.001, C = 0.10, W-135 = 0.16, Y = 0.002 (analyse multiple d'imputation).

^b Valeurs de P de UK234 vs UKMenC pour la comparaison des valeurs à 5 mois des pourcentages avec hSBA \geq 1:4 selon le séro groupe: A, W-135, et Y <0.001 (analyse per-protocole et multiple d'imputation), C <0.99 (analyse per-protocole); C = 0.58 (analyse multiple d'imputation). hSBA GMTs selon le séro groupe: <0.001 pour tous les sérogroupes (analyses per-protocole and multiple d'imputation).

^c Valeurs de P de UK24 vs UKMenC pour les comparaisons des valeurs à 5 mois des pourcentages avec hSBA \geq 1:4 selon le séro groupe: A, W-135, et Y <0.001, C = 0.05 (les deux, analyses per-protocole et multiple d'imputation). hSBA GMTs selon les sérogroupes: <0.001 pour tous les sérogroupes (analyse per-protocole et multiple d'imputation).

^d Les populations per-protocole indiquées dans les Figures sont le nombre de participants avec un résultat hSBA pour au moins un séro groupe. Les dénominateurs donnés ici et dans le tableau Table 4 reflètent les nombres de participants ayant un résultat hSBA pour le séro groupe pertinent et peuvent donc être plus bas.

^e Valeurs de confiance non calculées car toutes les valeurs sont égales (variation zéro).

^f Les données manquantes ont été imputées par une méthode multiple d'imputation.

IMMUNOGENICITE D'UN VACCIN GLYCOCONJUGUE TETRAVALENT ANTIMENINGOCOCCIQUE
CHEZ LES NOURRISSONS

que supérieure ou égale à 0.35 µg/ml a été observée chez 100% (sérotypage 4), 90% (6B), 97% (9V), 100% (14), 93% (18C), 100% (19F), et 93% (23F) des individus.

Réactogénicité et tolérance.

Les pourcentages de participants éprouvant une réaction après l'immunisation aux étapes infantiles et d'enfant en bas âge sont montrés dans le TABLEAU 6 et le TABLEAU 7, respectivement. Bien que le pourcentage de participants éprouvant une sensibilité locale de niveau 3 après au

moins 1 des immunisations primaires ait été de 7% dans UK234 et de 10% dans CA246, pas plus de 1% n'ont développé d'érythème ou d'induration de niveau 3.

Une température supérieure ou égale à 40°C a été observée au cours de la semaine de MenACWY chez un seul participant. Les taux de réaction entre ceux ayant reçu 2 doses de MenACWY (UK24 et CA24) étaient comparables à ceux des individus ayant reçu 2 doses de MenC (UKMenC). Une sensibilité locale de grade 3 a été observée chez 2% des receveurs de UKMenACWY 2

et 4 mois et chez 4% des receveurs de MenC 2 et 4 mois ; une fièvre à 38°C ou plus a été observée chez 4% et 2% de ces groupes, respectivement.

Pendant la durée de l'étude de 16 mois, un total de 66 événements défavorables sévères a été relevé par 56 participants (20 dans UK234, 17 dans UK24, 6 dans UKMenC, 9 dans CA246, et 4 dans CA24). Parmi ces derniers, seulement 2 ont été vraisemblablement liés aux vaccins à l'étude. Le premier était un épisode de purpura thrombocytopenique idiopathique avec résolution spontanée, débutant 7 jours

Tableau 5. ResponsetoImmunologicChallengeWithMenPS

Sergroupe	CA246[PS]			CA24[PS]		
	Pre	Post ^a	Participants avec une augmentation du titre de hSBA ≥ 4, Nb./Total et % (IC 95%)	Pre	Post	Participants avec une augmentation du titre de hSBA ≥ 4, Nb./Total et % (IC 95%)
Analyse per-protocole						
Participants avec un titre hSBA titer ≥1:4, % (IC 95%) ^c						
A	12/44 27 (15-43)	39/44 89 (75-96)	37/44 79 (64-89)	3/40 8 (2-20)	31/40 78 (62-89)	31/40 78 (62-89)
C	32/43 74 (59-86)	41/43 95 (84-99)	28/43 65 (49-79)	18/41 44 (28-60)	39/41 95 (83-99)	36/41 88 (74-96)
W-135	33/40 83 (67-93)	39/40 98 (87-100)	35/40 88 (73-96)	24/41 59 (42-74)	40/41 98 (87-100)	39/41 95 (83-99)
Y	39/44 89 (75-96)	43/44 98 (88-100)	36/44 82 (67-92)	23/42 55 (39-70)	41/42 98 (87-100)	40/42 95 (84-99)
hSBA GMT (IC 95%)						
A	3.41 (2.54-4.59)	32 (21-49)		2.22 (1.95-2.53)	28 (16-48)	
C	12 (8.2-19)	83 (53-132)		5.24 (3.52-7.78)	142 (80-254)	
W-135	17 (11-25)	251 (148-427)		7.48 (4.90-11)	367 (197-683)	
Y	19 (13-28)	185 (113-301)		6.74 (4.58-9.90)	280 (175-447)	
Analyse multiple d'imputation^b						
	CA246[PS] (n = 49)			CA24[PS] (n = 49)		
Participants avec un titre hSBA titer ≥1:4, % (IC 95%) ^c						
A	29 (18-43)	85 (72-93)	79 (65-88)	7 (2-18)	77 (63-88)	77 (62-88)
C	77 (63-87)	95 (85-99)	64 (50-76)	48 (34-62)	94 (84-98)	87 (74-94)
W-135	84 (71-93)	98 (89-100)	84 (71-93)	59 (44-71)	95 (85-99)	93 (81-98)
Y	90 (78-96)	98 (89-100)	79 (64-89)	56 (42-69)	98 (89-100)	96 (86-99)
hSBA GMT (IC 95%) ^c						
A	3.57 (2.65-4.80)	29 (18-44)		2.21 (1.97-2.48)	29 (17-49)	
C	14 (9.39-22)	85 (52-139)		5.48 (3.81-7.87)	151 (86-265)	
W-135	16 (11-24)	237 (139-404)		7.12 (4.90-10)	364 (190-699)	
Y	20 (14-29)	176 (107-287)		6.52 (4.60-9.25)	292 (186-457)	

Abbréviations: CA24[PS], vaccin simple polysaccharidique méningococcique A, C, W-135, et Y administré à 12 mois à 50% des participants canadiens dans les groupes de vaccin glycoconjugué tétravalent méningococcique A, C, W-135, et Y glycoconjugué (MenACWY) à 2 et 4 mois; CA246[PS], vaccin simple polysaccharidique méningococcique A, C, W-135, et Y administré à 12 mois à 50% des participants canadiens dans le groupe MenACWY 2, 4, et 6 mois; IC, intervalle de confiance; GMT, titre moyen géométrique; hSBA, activité bactéricide du complément sérique humain.

^a Valeurs de P de CA246[PS] vs CA24[PS] pour la comparaison des valeurs à 13 mois du pourcentage avec hSBA ≥1:4 selon les sérogroupes: A = 0.29, C <0.99, W-135 <0.99, Y <0.99 (analyse per-protocole); A = 0.34, C = 0.75, W-135 <0.3, Y = 0.94 (analyse multiple d'imputation). hSBA GMTs selon le séro-groupe: A = 0.74, C = 0.14, W-135 = 0.35, Y = 0.22 (analyse per-protocole); A = 0.97, C = 0.12, W-135 = 0.30, Y = 0.13 (analyse multiple d'imputation).

^b Les données manquantes ont été imputées selon la méthode multiple d'imputation.

^c Les intervalles de confiance ont été informatisés avec la méthode score.

après la dose de 12 mois de MenACWY (UK234).

Cet enfant avait éprouvé un syndrome viral spontanément limité avec des ulcérations orales et un rash 2 semaines avant la vaccination à l'étude. Le deuxième était un épisode de tachycardie supra-ventriculaire 6 heures après la deuxième dose de MenACWY (UK24). Nous avons déterminé que cet enfant avait des antécédents de tachycardie supra-ventriculaire néonatale récurrente et avait été inclus en violation des critères d'exclusion de l'étude. Parmi les 64 événements défavorables graves restants, la majorité (40) a été des infections virales respiratoires, gastro-intestinales, ou généralisées non liées au vaccin à l'étude.

MÉTHODES

Dans cette étude, nous avons démontré qu'une immunisation primaire avec un nouveau vaccin glycoconjugué méningococcique quadrivalent, MenACWY, était bien tolérée et immunogène pour les sérogroupes A, C, W-135, et Y une fois administrée à des enfants en bas âge et en bonne santé à 2, 3, et 4 mois ou à 2, 4, et 6 mois d'âge.

Bien que les séries primaires à 2 doses administrées à 2 et 4 mois d'âge aient eu comme conséquence des taux de séroprotection inférieurs contre le séro groupe A, l'administration d'une dose de rappel de MenACWY à 12 mois d'âge aux participants ayant reçu un protocole initial avec 2 doses a permis d'obtenir une séroprotection chez au moins 95% de participants contre chacun des sérogroupes C, W-135, et Y et d'au moins 84% contre le séro groupe A.

Les titres moyens géométriques dans le séro groupe C de hSBA étaient inférieurs après l'immunisation primaire pour les receveurs de MenACWY que pour les receveurs de MenC. Ceci n'est peut-être pas surprenant, compte tenu que MenACWY contient 5 µg du saccharide capsulaire du séro groupe C par opposition aux 10 µg du MenC

Tableau 6. Réactogénicité, Stade nourrisson^a

Effet indésirable	Nb. (%) de participants avec une réaction				
	UK234 (n = 90)	CA246 (n = 98)	UK24 (n = 90) ^b	CA24 (n = 98) ^b	UKMenC (n = 45) ^b
Réactions locales ^c					
Erythème					
Tout	69 (77)	73 (74)	64 (71)	67 (68)	34 (76)
Grade 3	1 (1)	0	2 (2)	0	0
Douleur					
Tout	40 (44)	46 (47)	31 (34)	32 (33)	18 (40)
Grade 3	6 (7)	10 (10)	2 (2)	3 (3)	2 (4)
Induration					
Tout	21 (23)	36 (37)	24 (27)	18 (18)	12 (27)
Grade 3	0	0	0	0	0
Réaction systémique					
Irritabilité	63 (70)	80 (82)	71 (79)	70 (71)	31 (69)
Somnolence	56 (62)	64 (65)	49 (54)	62 (63)	25 (56)
Diarrhée	29 (32)	30 (31)	27 (30)	22 (22)	12 (27)
Diminution de l'alimentation	28 (31)	35 (36)	25 (28)	27 (28)	9 (20)
Vomissements	19 (21)	23 (23)	26 (29)	15 (15)	9 (20)
Pleurs persistants	7 (8)	15 (15)	7 (8)	4 (4)	6 (13)
Température axillaire					
≥38°C	7 (8)	12 (12)	4 (4)	6 (6)	1 (2)
≥40°C	0	1 (1)	0	0	0
Utilisation d'antalgique /antipyrétique					
	43 (48)	61 (62)	35 (39)	46 (47)	18 (40) ^v

Abréviations: CA24, vaccin glycoconjugué (MenACWY) tétravalent à 2 et 4 mois méningococcique avec les sérogroupes A, C, W-135, et Y; CA246, MenACWY 2, 4 et 6 mois; UKMenC, groupe témoin recevant un vaccin glycoconjugué monovalent méningococcique de séro groupe C à 2 et 4 mois; UK24, MenACWY à 2 et 4 mois; UK246, MenACWY à 2, 4, and 6 mois.

^a Réactions locales et systémiques éprouvées dans les 7 jours suivant la réception de toutes les doses de MenACWY ou MenC.

^b Les participants de ces groupes avaient 2 plutôt que 3 doses de vaccin méningococcique.

^c Enregistré pour le centre d'administration de MenACWY et MenC.

Tableau 7. Réactogénicité, Stade enfant en bas âge^a

Effet indésirable	Nb. (%) de participants avec une réaction			
	UK234 (n = 83)	UK24 (n = 86)	CA24 [ACWY] (n = 47)	UKMenC (n = 45)
Réactions locales ^b				
Erythème				
Tout	62 (75)	58 (67)	27 (57)	36 (80)
Grade 3	0	0	0	0
Douleur				
Tout	7 (8)	11 (13)	7 (15)	10 (22)
Grade 3	0	0	0	1 (2)
Induration				
Tout	21 (25)	32 (37)	9 (19)	18 (40)
Grade 3	0	1 (1)	0	0
Réaction systémique				
Irritabilité	26 (31)	32 (37)	19 (40)	20 (44)
Somnolence	11 (13)	14 (16)	7 (15)	9 (20)
Diarrhée	9 (11)	9 (10)	6 (13)	4 (9)
Diminution de l'alimentation	11 (13)	16 (19)	6 (13)	5 (11)
Vomissements	4 (5)	6 (7)	0	4 (9)
Pleurs persistants	0	4 (5)	0	3 (7)
Température axillaire				
≥38°C	3 (4)	7 (8)	1 (2)	2 (4)
≥40°C	0	0	0	0
Utilisation d'antalgique /antipyrétique				
	14 (17)	21 (24)	8 (17)	12 (27)

Abréviations: CA24, vaccin glycoconjugué (MenACWY) tétravalent à 2 et 4 mois méningococcique avec les sérogroupes A, C, W-135, et Y; CA246, MenACWY 2, 4 et 6 mois; UKMenC, groupe témoin recevant un vaccin glycoconjugué monovalent méningococcique de séro groupe C à 2 et 4 mois; UK24, MenACWY à 2 et 4 mois; UK246, MenACWY à 2, 4, and 6 mois.

^a Réactions locales et systémiques éprouvées dans les 7 jours suivant la réception de toutes les doses de MenACWY ou MenC.

^b Les participants de ces groupes avaient 2 plutôt que 3 doses de vaccin méningococcique.

^c Enregistré pour le centre d'administration de MenACWY et MenC.

monovalent. La signification clinique de ceci est incertaine parce que le taux de participants avec des titres supérieurs ou égaux à 1:4 de hSBA du sérotype C après immunisation primaire était toujours d'au moins 84% dans les groupes de MenACWY.

Comme il a été observé après immunisation primaire avec MenC,15 on a observé une diminution des titres moyens géométriques de hSBA pour tous les sérotypes (en particulier, le sérotype A) à l'âge de 12 mois. L'augmentation des titres de hSBA après la dose de rappel à 12 mois rassure, et il est probable que, comme avec MenC au Royaume-Uni,16 indépendamment du programme primaire d'immunisation utilisé, une dose de rappel de MenACWY à 12 mois soit exigée pour assurer une protection soutenue contre ces organismes.

Les titres moyens géométriques de hSBA spécifiques des sérotypes observés après la dose à 12 mois de MenACWY ont été significativement inférieurs pour les sérotypes A, C, et Y chez les individus ayant eu 2 plutôt que 3 doses de MenACWY ; la signification de ceci pour la persistance à long terme de l'anticorps protecteur reste à déterminer.

Néanmoins, le régime de vaccination à 2, 4, 12 mois peut être considéré préférable au régime de vaccination à 2, 4, 6, et 12 mois parce qu'il serait incorporé plus facilement au programme primaire systématique d'immunisation dans les pays développés où aucune visite de vaccination n'existe à 6 mois. La plupart des participants recevant ce programme de dose réduite ont atteint une séroprotection pour les 4 sérotypes à 13 mois d'âge. De même, parce qu'au moins 84% des participants du groupe témoin (amorcé avec MenC et ayant reçu une dose unique à 12 mois de MenACWY) avaient une séroprotection contre les sérotypes C, W-135, et Y à l'âge 13 mois, un tel protocole pourrait également être

approprié dans les zones ayant une incidence relativement limitée de la maladie du sérotype A.

L'immunogénicité chez les nourrissons de MenACWY contraste avec le vaccin glycoconjugué quadrivalent actuellement autorisé. Il y a un certain nombre de raisons possibles à cette différence apparente, dont la protéine porteuse différente utilisée comme vecteur et l'utilisation de la taille d'oligosaccharides pour sélectionner des chaînes de saccharide d'une quantité et d'une longueur particulières dans le vaccin à l'étude. La chimie utilisée pour lier les oligosaccharides et la protéine porteuse diffère également entre les 2 vaccins et, à la différence du vaccin autorisé, le vaccin à l'étude contient un adjuvant une phosphate d'aluminium. Une étude ultérieure n'a toutefois révélé aucune diminution de l'immunogénicité lorsque cet adjuvant a été supprimé.¹⁷

Dans cette étude, la réponse à une dose réduite d'un vaccin simple polysaccharidique a été utilisée comme test pour évaluer l'induction de la mémoire immunologique dans ce programme chez le nourrisson. Les témoins historiques démontrent que seulement 10% à 17% des receveurs âgés de 12 mois d'une pleine dose de MenPS développent une quadruple augmentation (complément de lapin) des titres de SBA contre les sérotypes méningococques A, C, W-135, et Y.¹⁸ Les taux plus élevés avec des quadruples augmentations de hSBA chez les participants ayant été amorcés avec MenACWY dans cette étude (64%-98%) suggèrent que MenACWY induit une mémoire immunologique.

Seulement 2 événements défavorables graves qui ont été considérés probablement liés au vaccin d'étude se sont produits dans cette étude, les deux ayant eu une résolution spontanée. La majorité des 64 événements défavorables graves ont été observés chez des enfants ayant des infections respira-

toires et gastro-intestinales traitées à leur hôpital local soit hospitalisés soit, s'ils avaient été référés à l'hôpital par leur médecin, comme patients ambulatoires.

Il est possible que la synchronisation de cette étude ait contribué au nombre relativement large de ces événements défavorables graves non liés au vaccin à l'étude et apparus chez les participants britanniques, dont la plupart avaient été recrutés peu avant le début de l'hiver dans l'hémisphère nord. Il est également possible qu'un seuil inférieur de référence à l'hôpital au Royaume-Uni de la part des médecins par rapport à celui du Canada ait contribué à cette anomalie.

Il y avait un certain nombre de limitations à cette étude. Le plus important est que le nombre de participants était trop faible pour tirer des conclusions fermes concernant la tolérance de ce vaccin, d'autres études seront donc requises. En outre, cette étude n'a pas été conçue pour comparer

directement l'immunogénicité de MenACWY avec ou sans le vaccin glycoconjugué pneumococcique concomitant. Il est, cependant, intéressant que les titres moyens géométriques de hSBA observés pour chacun des 4 sérotypes aient été semblables chez les participants au Royaume-Uni et canadiens ayant reçu MenACWY à 2 et 4 mois d'âge, bien que ces derniers aient reçu 2 doses de vaccin glycoconjugué pneumococcique concomitant. Bien que ceci suggère que le vaccin glycoconjugué pneumococcique n'a pas compromis l'immunogénicité de MenACWY, compte tenu de l'immunisation inachevée avec le vaccin glycoconjugué pneumococcique et les multiples variables entre les groupes britanniques et canadiens (en particulier, leurs différentes immunisations primaires concomitantes contre le toxoïde diphtérique, le toxoïde tétanique, la coqueluche

acellulaire, le Hib, et le vaccin de virus polio inactivé), ceci ne peut pas être énoncé avec certitude jusqu'à une évaluation spécifique dans des études convenablement conçues. De même, bien que les comparaisons directes de l'immunogénicité vaccinale glycoconjuguée pneumococcique avec et sans MenACWY concomitant n'aient pas été possibles dans cette étude, il est rassurant que, pour chaque sérotype pneumococcique, plus de 90% des participants ayant reçu un protocole complet du vaccin glycoconjugué pneumococcique à 7 valences, aient atteint la corrélation de protection. Les taux de séroprotection après l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos, et l'immunisation Hib ont été également et de façon rassurante élevés.

En conclusion, MenACWY a été bien toléré et immunogène au cours de la première année de la vie. Ce vaccin prolonge donc la protection immunitaire fournie par le vaccin monovalent de MenC contre les sérotypes A, W-135, et Y chez les nourrissons.

Contributions des auteurs: Le Dr Snape et Ms Yu ont eu un accès complet à toutes les données de l'étude et accepte la responsabilité de l'intégrité des données et de l'exactitude de l'analyse des données.

Conception et schéma de l'étude: Snape, John, Ceddia, Anemona, Halperin, Dobson, Pollard.

Recueil des données: Snape, Perrett, Ford, John, Pace, Langley, McNeil, Dull, Ceddia, Halperin, Dobson, Pollard.

Analyse et interprétation des données: Snape, Perrett, Pace, Yu, Langley, Dull, Ceddia, Anemona, Halperin, Pollard.

Rédaction du manuscrit: Snape.

Revue critique du manuscrit: Snape, Perrett, John, Pace, Yu, Langley, McNeil, Dull, Ceddia, Anemona, Halperin, Dobson, Pollard.

Analyse statistique: Yu, Dull, Anemona.

Obtention du financement: Ceddia, Pollard.

Aide administrative, technique et matérielle: Perrett, John, Pace, Langley, Dull, Dobson, Pollard.

Supervision de l'étude: Snape, Langley, Halperin, Dobson, Pollard.

Liens financiers: Le Dr Snape déclare avoir reçu une aide financière de Wyeth Vaccines et Novartis Vaccines pour participer à des conférences et le paiement de frais de voyages et d'accommodation par Novartis Vaccines en travaillant pour Novartis

Vaccines en travaillant pour Novartis Vaccines à Sienna, Italie. Le Dr Perrett déclare avoir reçu une aide financière de Novartis pour participer à des congrès scientifiques. Le Dr Pace déclare avoir reçu des bourses de voyage de GlaxoSmithKline et Wyeth pour participer à des congrès scientifiques. Les Drs McNeil, Langley, et Halperin déclarent avoir reçu des financements de tous les fabricants majeurs de vaccin pour des essais cliniques. Les Drs Dull, Ceddia, et Anemona travaillent chez Novartis Vaccines. Le Dr Pollard est investigateur principal des essais cliniques menés pour l'Université d'Oxford, sponsorisé par les fabricants de vaccin (Novartis Vaccines, GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis, Sanofi-Pasteur MSD, et Wyeth Vaccines) et a reçu une aide des fabricants de vaccin pour participer à des congrès scientifiques. Les honoraires provenant de l'industrie pour des conférences ou de la rédaction sont payés directement à un fond administratif ou éducatif indépendant de charité par le Département de Pédiatrie, Université d'Oxford. Aucun autre lien financier n'a été déclaré.

Financement/Soutien: Cette étude a été financée par Novartis Vaccines and Diagnostics (précédemment Chiron Vaccines). Le Dr Pollard est investigateur Jenner Institute. Ms Yu est financée par le National Health Service.

Rôle du sponsor: Le sponsor (Novartis Vaccines and Diagnostics) était responsable du développement et de la fabrication du vaccin à l'étude, du développement du protocole de l'étude (avec un apport des Drs Pollard, Halperin et Dobson), et de l'analyse initiale des données.

Analyse statistique indépendante: Ly-Mee Yu, MSc, biostatisticien au Centre de Statistiques en Médecine, affilié à l'Université d'Oxford, a eu accès à toutes les données utilisées dans cette étude et a réalisé une analyse indépendante des critères primaires et secondaires rapportés dans cet article en répétant les calculs des pourcentages de groupe, les titres moyens géométriques, et leur IC 95% correspondants. Les résultats de l'analyse de Ms Yu sont rapportés dans cet article. Elle a aussi vérifiée la consistance entre les objectifs fixés dans le protocole, le plan d'analyse statistique pré-spécifié, et les résultats de l'analyse produite par le sponsor. Elle n'a trouvé aucune différence dans ces rapports, et tous les résultats rapportés dans cette étude ont été identiques à ceux obtenus par le sponsor. Aucune compensation directe n'a été payée par le sponsor pour cette ré-analyse, à l'exception des dépenses de voyages et d'accommodation demandées pour la visite du centre. Les salariés du sponsor ont revu le manuscrit avant soumission pour publication.

Autres contributions: Nous remercions le personnel du Oxford Vaccine Group, The Vaccine Evaluation Center, et le Canadian Center for Vaccinology pour leur aide dans le recueil des échantillons et aussi les participants et leurs familles.

REFERENCES

1. Bilukha O, Messonnier N, Fischer M. Use of meningococcal vaccines in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(5):371-376.

2. Erickson L, De Wals P. Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990-1994. *Clin Infect Dis.* 1998;26(5):1159-1164.

3. Erickson LJ, De Wals P, McMahon J, Heim S. Complications of meningococcal disease in college students. *Clin Infect Dis.* 2001;33(5):737-739.

4. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2005;54:1-21.

5. Centers for Disease Control and Prevention. Revised recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices to vaccinate all persons aged 11-18 years with meningococcal conjugate vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56(31):794-795.

6. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. *J Infect Dis.* 1999; 180(6):1894-1901.

7. Hassan-King MK, Wall RA, Greenwood BM. Meningococcal carriage, meningococcal disease and vaccination. *J Infect.* 1988;16(1):55-59.

8. Rennels M, King J Jr, Ryall R, et al. Dosage escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(5):429-435.

9. Food and Drug Administration. Product approval information, meningococcal polysaccharide (serogroups A, C, Y and W-135) diphtheria conjugate vaccine. <http://www.fda.gov/cber/products/menactra.htm>. Updated October 22, 2007. Accessed November 14, 2007.

10. Sanofi-Pasteur Ltd. Menactra. http://www.vaccineshoppecanada.com/secure/pdfs/ca/menactra_e.pdf. Accessed April 4, 2007.

11. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(1):21-30.

12. Lee LH. FDA clinical briefing document for Aventis Pasteur Inc: Menactra: tetravalent meningococcal conjugate vaccine. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/04/briefing/4072B1_2a.pdf. Accessed October 8, 2007.

13. Vu DM, Welsch JA, Zuno-Mitchell P, et al. Antibody persistence 3 years after immunization of adolescents with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2006;193(6):821-828.

14. Wilson ES. Probable inference, the law of succession, and statistical inference. *J Am Stat Assoc.* 1927; 22:209-212.

15. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet.* 2004; 364(9431):365-367.

16. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Proposed changes to the routine childhood immunisation schedule. <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/jcvi/childhoodimmunisationoc05.pdf>. Accessed April 8, 2007.

17. Perrett KP, Snape MD, Ford K, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants. Paper presented at: Infectious Diseases Society of America; October 2006; Toronto, Ontario, Canada.

18. Al-Mazrou Y, Khalil M, Borrow R, et al. Serologic responses to ACYW135 polysaccharide meningococcal vaccine in Saudi children under 5 years of age. *Infect Immun.* 2005;73(5):2932-2939.