

MONOGRAPHIE

# MENINGITEC<sup>MD</sup>

Vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C  
(protéine diphtérique CRM<sub>197</sub>)

Suspension  
Pour injection intramusculaire

Classe thérapeutique  
Agent d'immunisation active

Nuron Biotech B.V.  
Strawinskylaan 1143, Toren 11-C, 1077XX  
Amsterdam, Pays Bas

Date de préparation : 10 septembre 2013

N° de contrôle : 168241

# MONOGRAPHIE

## MENINGITEC<sup>MD</sup>

Vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C

(protéine diphtérique CRM<sub>197</sub>)

Suspension pour injection intramusculaire

Agent d'immunisation active

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	7
CONTRE-INDICATIONS .....	7
MISES EN GARDE.....	8
PRÉCAUTIONS .....	9
Interactions médicamenteuses.....	9
Grossesse.....	14
Allaitement.....	14
Pédiatrie.....	14
Gériatrie.....	14
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	15
<u>Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux</u> .....	15
Essais cliniques .....	15
Nourrissons .....	16
Sujets allant des tout-petits aux adultes .....	19
Pharmacovigilance (tous groupes d'âge confondus) .....	21
<u>Troubles du système sanguin et lymphatique</u> .....	21
<u>Troubles du système immunitaire</u> .....	21
<u>Troubles du système nerveux</u> .....	21
<u>Affections au point d'injection et troubles généraux</u> .....	21
<u>Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux</u> .....	21
<u>Troubles rénaux et urinaires</u> .....	21
<u>Troubles des tissus cutanés ou sous-cutanés</u> .....	22
<u>Troubles gastro-intestinaux</u> .....	22
SURDOSAGE.....	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	23
Posologie.....	23
Méthode d'administration.....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25
Composition.....	25
Stabilité et entreposage .....	26
PRÉSENTATION .....	26
PHARMACOLOGIE .....	27
Immunogénicité chez l'animal.....	27
TOXICOLOGIE.....	28
BIBLIOGRAPHIE .....	29

## MONOGRAPHIE

### MENINGITEC<sup>MD</sup>

Vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C  
(protéine diphtérique CRM<sub>197</sub>)

Suspension pour injection intramusculaire

#### Agent d'immunisation active

### ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Meningitec<sup>MD</sup> (vaccin contre le méningocoque du séro groupe C, conjugué à CRM<sub>197</sub>) sert à prévenir la méningite ou la septicémie causée par *Neisseria meningitidis* du séro groupe C chez les nourrissons et les personnes plus âgées. Meningitec contient des oligosaccharides du méningocoque du séro groupe C conjugués à une protéine porteuse, soit un mutant non toxique de la toxine diphtérique, CRM<sub>197</sub>. Le produit fini contient aussi du phosphate d'aluminium comme adjuvant.

L'infection à méningocoque du séro groupe C constitue une menace importante en santé publique, puisqu'elle est la cause de la méningite et de la septicémie dans tous les groupes d'âge. Au Canada, le nombre de cas de maladie à méningocoque (tous séro groupes confondus) n'a cessé de diminuer entre 1993 et 1999. Par exemple, l'incidence était de 0,88 cas pour 100 000 habitants en 1997 et de 0,57 cas pour 100 000 habitants en 1998. Les nourrissons présentaient l'incidence la plus élevée, soit 12,9 et 6,5 cas pour 100 000 habitants en 1997 et en 1998 respectivement. La plupart des cas d'infection à méningocoque observés durant cette période étaient causés par les séro groupes B et C, qui étaient associés à des taux de létalité de 5,4 % et 12,4 % respectivement. En 2000, une augmentation du nombre de cas d'infection à méningocoque du séro groupe C a été constatée en Alberta. Depuis janvier 2001, les taux de ces infections ont augmenté au Manitoba, au Québec, en Colombie-Britannique et en Ontario, plus précisément à Toronto.

Il a été démontré que les vaccins polysaccharidiques actuels préviennent l'infection par le séro groupe C chez les personnes de plus de 2 ans pendant une période de 3 à 5 ans. Leur effet protecteur découle de leur capacité à déclencher la formation d'anticorps bactéricides spécifiques du polysaccharide capsulaire du séro groupe C. Or, leur emploi se limite principalement à la maîtrise des

éclosions pour deux raisons importantes. Premièrement, les vaccins polysaccharidiques sont peu immunogènes et donc inefficaces chez le jeune et, deuxièmement, la réponse immunitaire à ces vaccins est limitée par leur incapacité à produire une mémoire immunologique, quel que soit l'âge. La protection conférée par ces vaccins est donc de courte durée. Quand des polysaccharides sont conjugués à des molécules de protéine porteuse et utilisés comme vaccins, leur reconnaissance par le système immunitaire change radicalement. En effet, ces vaccins conjugués suscitent une mémoire immunologique chez les vaccinés de tout âge.

Des essais cliniques ont démontré que Meningitec est très immunogène et qu'il déclenche la formation de titres protecteurs d'anticorps bactéricides chez un nombre important de sujets (voir tableau 1). Sept essais cliniques ont été menés pour déterminer le calendrier de vaccination approprié pour divers groupes d'âge. Les données de cinq essais portant sur des nourrissons recevant une dose à l'âge de 2, 3 et 4 mois ou à l'âge de 2, 4 et 6 mois ont démontré que 98 à 100 % des nourrissons présentaient des titres d'anticorps bactéricides sériques (ABS) atteignant au moins 1:8 un mois après la troisième dose. L'administration d'une dose de rappel durant la deuxième année de vie a produit une réponse anamnétique. Pour le moment, la nécessité d'une dose de rappel n'est pas démontrée.

Un essai chez le tout-petit et un essai chez l'adulte ont démontré qu'entre 91 et 100 % des sujets présentaient des titres d'ABS d'au moins 1:8 un mois après avoir reçu une seule dose. Chez l'adulte, les titres d'anticorps mesurés après une dose de Meningitec étaient comparables à ceux notés après une dose de vaccin polysaccharidique homologué, non conjugué.

Pour déterminer la persistance des anticorps, des échantillons de sang ont été prélevés chez des nourrissons environ 1 an après leur vaccination selon le calendrier à 2, 4 et 6 mois. Soixante-dix-neuf pour cent (79 %) des nourrissons présentaient toujours des titres d'ABS d'au moins 1:8.

Contrairement aux vaccins polysaccharidiques non conjugués, il a été démontré que Meningitec déclenche une mémoire immunologique chez le nourrisson et le tout-petit. Lors de deux études, une faible dose de vaccin polysaccharidique a été administrée 6 à 12 mois après la primovaccination par Meningitec pour simuler une exposition naturelle au méningocoque. Des titres d'ABS atteignant au

moins 1:8 ont été mesurés chez 94 % des nourrissons et 100 % des tout-petits. Dans l'une de ces études, on a administré une faible dose de vaccin polysaccharidique à un deuxième groupe quatre ans après la primovaccination par Meningitec. Des titres d'ABS d'au moins 1:8 ont été mesurés chez 95 % des sujets âgés de quatre ans après provocation par le polysaccharide à faible dose.

L'immunotolérance a été évaluée dans le cadre d'une étude pendant laquelle des sujets adultes qui avaient reçu un vaccin polysaccharidique 6 mois plus tôt ont été randomisés pour recevoir soit Meningitec, soit une seconde dose du vaccin polysaccharidique. Un groupe témoin formé de sujets non exposés auparavant au vaccin polysaccharidique a également reçu Meningitec. Des titres d'ABS d'au moins 1:8 ont été mesurés un mois plus tard chez 99 % des sujets qui avaient reçu Meningitec après le vaccin polysaccharidique, chez 93 % des sujets qui avaient reçu une seconde dose de vaccin polysaccharidique et chez 100 % des sujets témoins.

Tableau 1  
Immunogénicité évaluée 1 mois après Meningitec,  
Selon le type d'étude

Numéro de l'étude <sup>a</sup>	Calendrier de vaccination (n <sup>brc</sup> de sujets vaccinés)	Titre d'anticorps bactéricides sériques ≥ 1:8 1 mois après la vaccination (n <sup>brc</sup> de sujets évalués) <sup>b</sup>
<b>I. ÉTUDES DE DIVERS CALENDRIERS EN FONCTION DU GROUPE D'ÂGE</b>		
<b>A. Immunogénicité de trois doses de primovaccination chez le nourrisson</b>		
D110 P2	2, 3, 4 mois (58)	98 % (53)
D110 P500	2, 3, 4 mois (124)	100 % (58)
D110 P501	2, 3, 4 mois (205)	98 % (121)
D110 P502	2, 3, 4 mois (117)	98 % (50)
D118 P3	2, 4, 6 mois (106)	100 % (30)
<b>B. Dose de rappel chez des tout-petits après la primovaccination à 2, 4, 6 mois</b>		
D118 P3	Une seule dose (64)	100 % (49)
<b>C. Immunogénicité d'une seule dose chez des tout-petits (13 mois)</b>		
D110 P802	Une seule dose (75)	91 % (75)
<b>D. Immunogénicité d'une seule dose chez des adultes (18-60 ans)</b>		
D110 P3	Une seule dose	
	Groupe : Meningitec (15)	100 % (15)
	Groupe : VPS <sup>c</sup> (15)	100 % (15)
<b>II. PERSISTANCE DES ANTICORPS</b>		
<b>A. Persistance de l'immunogénicité chez des nourrissons après trois doses<sup>d</sup></b>		
D118 P3	2, 4, 6 mois (106)	79 % (49)
<b>III. AUTRES ÉTUDES</b>		
<b>A. Évaluation, avec un VPS, de la sensibilisation de nourrissons par Meningitec</b>		
D110 P2	Injection d'une faible dose de VPS 1 an après la vaccination à 2, 3, 4 mois (17)	94 % (17)
D110 P2	Injection d'une faible dose de VPS 4 ans après la vaccination à 2, 3, 4 mois (22)	95 % (22)
<b>B. Évaluation, avec un VPS, de la sensibilisation de tout-petits par Meningitec</b>		
D110 P802	Injection d'une faible dose de VPS 6 mois après la primovaccination (65)	100 % (62)
<b>C. Évaluation de l'immunotolérance chez des adultes (18-25 ans)</b>		
D110 P805	Une seule dose	
	Groupe : Meningitec après la vaccination par un VPS (83)	99 % (83)
	Groupe : VPS après la vaccination par un VPS (85)	93 % (85)
	Groupe : Meningitec sans vaccination antérieure par un VPS (49)	100 % (49)

<sup>a</sup>Les études ont été réalisées au Royaume-Uni, sauf D118 P3 et D110 P3, qui ont été menées aux États-Unis.

<sup>b</sup>Les sujets vaccinés n'ont pas tous été évalués.

<sup>c</sup>VPS = vaccin polysaccharidique

<sup>d</sup>Pour l'évaluation de la persistance des anticorps, les analyses ont été effectuées environ 1 an après la primovaccination.

Meningitec a été lancé au Royaume-Uni le 1<sup>er</sup> novembre 1999. À partir du mois de mars 2000, d'autres vaccins conjugués contre le méningocoque du séro groupe C ont été mis sur le marché. Au cours de l'année 2001-02, les cas d'infection à méningocoque du séro groupe C observés dans tous

les groupes d'âge immunisés ont diminué de 89 à 94 % par rapport à l'année 1998-99, avant l'arrivée du vaccin contre le méningocoque du sérotype C. Les calculs de l'efficacité estimée pour toutes les cohortes vaccinées jusqu'à la fin du mois de décembre 2001 donnent les résultats suivants : 89 % (IC à 95 % : 69 à 96 %) pour la vaccination par trois doses; 87 % (IC à 95 % : 69 à 94 %) chez les tout-petits vaccinés à l'âge de 1 à 2 ans; 100 % (IC à 95 % : 93 à 100 %) chez les enfants d'âge préscolaire; 95 % (IC à 95 % : 87 à 97 %) chez les enfants de 5 à 14 ans; 94 % (IC à 95 % : 79 à 99 %) chez les adolescents de 15 à 17 ans.

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Meningitec (vaccin contre le méningocoque du sérotype C, conjugué à CRM<sub>197</sub>) est indiqué pour l'immunisation active des enfants de 2 mois ou plus, des adolescents et des adultes, afin de prévenir les infections invasives causées par *Neisseria meningitidis* du sérotype C.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Meningitec (vaccin contre le méningocoque du sérotype C, conjugué à CRM<sub>197</sub>) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin, y compris l'anatoxine diphtérique.

Meningitec est contre-indiqué chez les patients qui ont présenté des signes ou symptômes neurologiques importants ou encore une réaction allergique, anaphylactoïde ou anaphylactique après l'injection d'une dose de vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C.

## **MISES EN GARDE**

Le vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C ne confère une protection que contre le séro groupe C de *Neisseria meningitidis* et ne protège peut-être pas 100 % des personnes vaccinées. Quelques cas d'infection invasive à méningocoque du séro groupe C ont été signalés chez des sujets vaccinés judicieusement pour leur âge. Il ne protège pas les sujets contre d'autres sérogroupe de *Neisseria meningitidis* ni contre d'autres organismes responsables de méningite ou de septicémie.

Comme tel est le cas avec toute injection intramusculaire, le vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C doit être administré avec prudence aux personnes atteintes de thrombocytopenie ou d'un trouble de la coagulation et aux personnes sous anticoagulant.

Comme pour tous les vaccins pédiatriques injectables, on doit prendre en compte le risque d'apnée lorsque l'on administre la primovaccination à des prématurés. On doit assurer une surveillance d'au moins 48 heures après la vaccination chez les prématurés nés à 30 semaines ou moins de gestation. Les avantages de l'immunisation étant marqués au sein de ce groupe d'enfants, la vaccination ne devrait pas être interrompue ou reportée.

Meningitec ne doit absolument pas être administré par voie intraveineuse.

Mise en garde s'appliquant aux flacons seulement :

Le bouchon du flacon contient du caoutchouc naturel sec qui peut causer des réactions d'hypersensibilité quand il est manipulé par des personnes ayant une hypersensibilité connue ou possible au latex ou quand le produit leur est injecté.

(Voir les constituants de l'emballage sous PRÉSENTATION)

## **PRÉCAUTIONS**

Comme pour tout vaccin injectable, une surveillance et un traitement médical approprié doivent toujours être disponibles au cas où une réaction anaphylactoïde ou anaphylactique, si rare soit-elle, se produirait après la vaccination. (Voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES)

En général, la présence d'affections mineures, comme une infection respiratoire bénigne accompagnée ou non de fièvre légère, ne constitue pas une contre-indication à la vaccination. La décision d'administrer le vaccin ou de retarder la vaccination chez les patients présentant ou ayant récemment été atteints d'une maladie fébrile dépend largement de la gravité des symptômes et de leur étiologie. On devrait toutefois reporter l'administration du vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C chez les patients présentant une affection fébrile aiguë accompagnée de symptômes graves.

Il se peut que la vaccination conjuguée contre le méningocoque du sérotype C ne protège pas 100 % des personnes vaccinées.

L'administration de ce vaccin ne remplace pas la vaccination systématique contre la diphtérie.

Quoiqu'il n'y ait pas lieu de croire que ce vaccin puisse causer une méningite méningococcique C, des symptômes de méningisme tels que photophobie ainsi que douleur ou raideur à la nuque ont été signalés. Les cliniciens devraient alors envisager la possibilité d'une méningite coïncidente.

Les personnes ayant une réactivité immunitaire réduite, que ce soit dû à un traitement immunosuppresseur, à un défaut génétique, à une infection à VIH ou à une autre cause, sont susceptibles de produire moins d'anticorps en réponse à l'immunisation active.

### **Interactions médicamenteuses**

Si l'injection du vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C s'intègre facilement au

calendrier de vaccination, ce vaccin peut être administré en même temps que le vaccin oral contre la poliomyélite, le vaccin inactivé contre la poliomyélite, le vaccin contre l'hépatite B, le vaccin contre la diphtérie, la coqueluche (à bacilles entiers), le tétanos et *Haemophilus influenzae* de type b (conjugué), le vaccin acellulaire contre la coqueluche avec anatoxines diphtérique et tétanique, le vaccin contre la diphtérie et le tétanos, le vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué, le vaccin contre la diphtérie (à faible dose) avec anatoxines tétaniques et le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons. Il n'existe pas de données sur l'administration concomitante du vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C avec le vaccin contre la varicelle.

Les données sur l'administration concomitante de Meningitec et de Prevnar (vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué) dans un contexte de primovaccination n'ont mis en évidence aucune interférence pertinente sur le plan clinique quant à la formation d'anticorps dirigés contre chacun des antigènes.

Les données étayant l'administration concomitante du vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C avec le vaccin comprenant le DCaT proviennent d'une étude portant sur l'administration concomitante de Meningitec avec un vaccin pédiatrique combiné (DCaT-VHB-VPTI/Hib) et d'une étude portant sur l'administration concomitante de Meningitec avec le vaccin DCaT/Hib.

Dans plusieurs études portant sur divers vaccins, l'administration concomitante de Meningitec avec le vaccin comprenant le DCaT a entraîné des moyennes géométriques des titres d'ABS plus faibles par comparaison à celles résultant d'administrations séparées. Le nombre de sujets atteignant des titres d'ABS d'au moins 1:8 ou 1:128 n'est pas affecté. On ignore actuellement l'incidence potentielle de ces observations quant à la durée de la protection conférée.

Des vaccins injectables différents doivent être administrés à des points d'injection distincts.

Le tableau 2 présente des données sur la réponse immunitaire de nourrissons à des vaccins concomitants, mesurée un mois après la troisième dose de Meningitec ou d'un VHB.

Tableau 2

Immunogénicité mesurée après l'administration concomitante des vaccins habituels des nourrissons et de Meningitec

Vaccin concomitant	Immunogénicité	Résultats d'immunogénicité pour les antigènes vaccinaux administrés en même temps <sup>a</sup>	
		1 mois après la 3 <sup>e</sup> dose	Dose de rappel
DCT mélangé à HbOC (Hib) avant son injection (étude D110 P500)		N = 116	Non fait
Hib capsulaire polysaccharidique	MGC <sup>b</sup> (µg/ml)	9,8	-
	% de sujets ayant ≥ 1,0 µg/ml	94 %	
Diphtérie	MGC (UI/ml)	1,8	-
	% de sujets ayant ≥ 1,0 µg/ml	100 %	
Tétanos	MGC (UI/ml)	5,8	-
	% de sujets ayant ≥ 1,0 µg/ml	100 %	
Coqueluche (anatoxine)	MGC (U/ml)	4,2	-
	% de sujets dont le titre a augmenté de ≥ 2 fois	19 %	
Coqueluche (FHA) <sup>c</sup>	MGC (U/ml)	15,4	-
	% de sujets dont le titre a augmenté de ≥ 2 fois	41 %	
Coqueluche (fimbriae 2)	MGC (U/ml)	25,0	-
	% de sujets dont le titre a augmenté de ≥ 2 fois	87 %	
PRP-T (Hib) et DCT en concomitance (étude D110P501)		N = 81 (Meningitec Lot A)	Non fait
Hib capsulaire polysaccharidique	MGC <sup>b</sup> (µg/ml)	1,54	-
	% de sujets ayant ≥ 1,0 µg/ml	57 %	
		N = 85 (Meningitec Lot B)	Non fait
	MGC <sup>b</sup> (µg/ml)	1,51	-
	% de sujets ayant ≥ 1,0 µg/ml	58 %	
PRP-T (Hib) en concomitance (étude D110P502)		N = 92	Non fait
Hib capsulaire polysaccharidique	MGC <sup>b</sup> (µg/ml)	3,69	-
	% de sujets ayant ≥ 1,0 µg/ml	84,8 %	
DCaT <sup>d</sup> et VPTI en concomitance (étude D118 P8) <sup>e</sup>		N = 57 <sup>f, g</sup>	Non fait

Coqueluche (anatoxine)	MGC (U/ml)	20,1	-
	% de sujets dont le titre a augmenté de $\geq 2$ fois	80 %	
Coqueluche (FHA)	MGC (U/ml)	56,1	-
	% de sujets dont le titre a augmenté de $\geq 2$ fois	69 %	
Coqueluche (fimbriae 2)	MGC (U/ml)	4,3	-
	% de sujets dont le titre a augmenté de $\geq 2$ fois	74 %	
Coqueluche (r69K) <sup>h</sup>	MGC (U/ml)	63,3	-
	% de sujets dont le titre a augmenté de $\geq 2$ fois	76 %	
Poliovirus de type I	% de sujets dont le titre $\geq 1:10$	75 %	-
Poliovirus de type II	% de sujets dont le titre $\geq 1:10$	100 %	-
Poliovirus de type III	% de sujets dont le titre $\geq 1:10$	85 %	-
VHB, VPTO et DCT-HbOC administrés en concomitance comme primovaccination; HbOC (Hib) et DCaT administrés en concomitance comme dose de rappel (étude D118 P7)		N = 80 <sup>i</sup>	N = 25 <sup>j</sup>
Hépatite B	% de sujets ayant $\geq 10$ mUI/ml	100 %	Non fait
Poliovirus de type I	% de sujets dont le titre $\geq 1:10$	100 %	-
Poliovirus de type II	% de sujets dont le titre $\geq 1:10$	100 %	-
Poliovirus de type III	% de sujets dont le titre $\geq 1:10$	100 %	-
Diphtérie	MGC (UI/ml)	Non fait	1,79
	$\geq 0,1$ UI/ml		100 %
Tétanos	MGC (UI/ml)	-	21,4
	$\geq 0,1$ UI/ml		100 %
Hib capsulaire polysaccharidique	MGC <sup>b</sup> (U/ml)	-	224
	% de sujets ayant $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$		96,2 %
Coqueluche (anatoxine)	MGC (U/ml)	-	86,3
	% de sujets dont le titre a augmenté de $\geq 4$ fois		64%
Coqueluche (FHA)	MGC (U/ml)	-	16,8
	% de sujets dont le titre a augmenté de $\geq 4$ fois		64 %
Coqueluche (fimbriae 2)	MGC (U/ml)	-	13,1
	% de sujets dont le titre a augmenté de $\geq 4$ fois		88 %
Coqueluche (r69K) <sup>h</sup>	MGC (U/ml)	-	86,3
	% de sujets dont le titre a augmenté de $\geq 4$ fois		76 %
DCT-HbOC administrés en concomitance comme primovaccination; HbOC (Hib) ou RRO administrés en concomitance comme dose de rappel (étude D118 P3)		N = 95 <sup>k</sup>	N = 28 <sup>l</sup>
Diphtérie	MGC (UI/ml)	0,69	Non fait
	$\geq 0,1$ UI/ml	99,0 %	
Tétanos	MGC (UI/ml)	4,18	-
	$\geq 0,1$ UI/ml	100 %	
Coqueluche (anatoxine)	MGC (UI/ml)	23,01	-
	% de sujets dont le titre a augmenté de $\geq 4$ fois	37,8 %	

Coqueluche (fimbriae 2)	MGC (U/ml)	7,51	-
	% de sujets dont le titre a augmenté de $\geq 4$ fois	65,1 %	
Coqueluche (FHA)	MGC (U/ml)	9,19	-
	% de sujets dont le titre a augmenté de $\geq 4$ fois	23,3 %	
Coqueluche (r69K) <sup>h</sup>	MGC (U/ml)	32,54	-
	% de sujets dont le titre a augmenté de $\geq 4$ fois	59,3 %	
Hib capsulaire polysaccharidique	MGC <sup>b</sup> ( $\mu\text{g/ml}$ )	5,58	21,6
	% de sujets ayant $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$	86,5 %	100 %
Rougeole	% de sujets séropositifs <sup>m</sup>	Non fait	100 %
Oreillons	% de sujets séropositifs	-	82 %
Rubéole	% de sujets séropositifs	-	89 %
<hr/>			
Vaccin contre diphtérie et tétanos (DT) chez les enfants de 3,5 à < 6 ans (étude D110 P801)		Non fait	N = 60
Diphtérie	MGC <sup>b</sup> (U/ml)	-	15,51
	$\geq 0,1 \text{ UI/ml}$		100 %
Tétanos (anatoxine)	MGC <sup>b</sup> (U/ml)	-	14,9 <sup>n, o</sup>
	$\geq 0,1 \text{ UI/ml}$		Données non disponibles
<hr/>			

<sup>a</sup> À moins d'indications contraires, les résultats pour les groupes témoins qui recevaient des antigènes vaccinaux concomitants sans Meningitec n'ont pas été calculés dans les études énumérées ci-dessous.

<sup>b</sup>MGC = moyenne géométrique de la concentration

<sup>c</sup>FHA = hémagglutinine filamenteuse

<sup>d</sup> Les anticorps n'ont pas été titrés pour la diphtérie et le tétanos.

<sup>e</sup> On dispose aussi de résultats pour une étude distincte dans laquelle des nourrissons ont reçu le DCaT sans Meningitec en même temps. Le calendrier pour le DCaT était le même que celui utilisé dans l'étude D118 P8 (voir ci-dessous).

Les résultats d'immunogénicité présentés pour les antigènes de la coqueluche (N = 67) ont été relevés un mois après la troisième dose :

Coqueluche (anatoxine)	MGC (U/ml)	17,8
	% de sujets dont le titre a augmenté de $\geq 2$ fois	83 %
Coqueluche (FHA)	MGC (U/ml)	46,7
	% de sujets dont le titre a augmenté de $\geq 2$ fois	79 %
Coqueluche (fimbriae 2)	MGC (U/ml)	4,2
	% de sujets dont le titre a augmenté de $\geq 2$ fois	75 %
Coqueluche (r69K) <sup>h</sup>	MGC (U/ml)	50,9
	% de sujets dont le titre a augmenté de $\geq 2$ fois	88 %

---

<sup>f</sup>Pour une augmentation de  $\geq 2$  fois du titre, N = 38 pour les fimbriae 2 et r69K, N = 39 pour l'anatoxine coquelucheuse et la FHA.

<sup>g</sup>Pour les poliovirus de type I, II et III, N = 20.

<sup>h</sup>Coqueluche (r69K) = pertactine

<sup>i</sup>Pour l'hépatite B, N = 41.

<sup>j</sup>Il existe aussi des données sur la dose de rappel pour un groupe témoin ayant reçu le DCaT et HbOC sans Meningitec (N = 11).

<sup>k</sup>Pour l'anatoxine coquelucheuse, N = 90; pour les fimbriae coquelucheuses, N = 86; pour la FHA coquelucheuse, N = 90; pour la pertactine coquelucheuse, N = 86; pour le Hib capsulaire polysaccharidique, N = 96.

<sup>l</sup>Pour le Hib capsulaire polysaccharidique, N = 33.

<sup>m</sup>Les titres d'immunoglobulines G RRO ont été mesurés avec une trousse de dosage immunoenzymatique de Biowhittaker, dont le résultat est une valeur-indice prédite, une valeur  $\geq 1$  étant séropositive.

<sup>n</sup>Résultats publiés dans Burrage M, Robinson A, Borrow R, *et al.* Effect of Vaccination with Carrier Protein on Response to Meningococcal C Conjugate Vaccines and Value of Different Immunoassays as Predictors of Protection. *Infection and Immunity* 2002;70(9):4946-54.

<sup>o</sup>Pour l'anatoxine tétanique, N = 65.

## **Grossesse**

L'innocuité de ce vaccin n'a pas été établie chez la femme enceinte. Le vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C n'est pas recommandé en présence de grossesse. Il n'existe pas de données d'essais cliniques sur l'utilisation de ce vaccin chez la femme enceinte. (Voir TOXICOLOGIE)

## **Allaitement**

L'innocuité du vaccin pendant l'allaitement n'est pas établie. On ignore si des antigènes du vaccin ou des anticorps dirigés contre ce vaccin passent dans le lait maternel.

## **Pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité du vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C n'ont pas été démontrées chez l'enfant de moins de 2 mois.

## **Gériatrie**

Ce vaccin a été étudié chez l'adulte, mais des études n'ont pas été menées chez des adultes de 65 ans ou plus.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### **Réactions indésirables observées dans tous les groupes d'âge étudiés :**

Troubles psychiatriques : fréquents ( $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ) – irritabilité.

Affections générales et réactions au point d'injection : très fréquentes ( $\geq 10\%$ ) – érythème, enflure, sensibilité ou douleur / fréquents ( $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ) – fièvre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ .

### **Autres réactions indésirables observées chez les nourrissons (première année de vie) et les tout-petits (deuxième année de vie) :**

Troubles psychiatriques : fréquents ( $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ) – pleurs.

Troubles du système nerveux : très fréquents ( $\geq 10\%$ ) – somnolences, troubles du sommeil.

Troubles gastro-intestinaux : très fréquents ( $\geq 10\%$ ) – vomissements, diarrhée.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : très fréquents ( $\geq 10\%$ ) – anorexie.

### **Autres réactions indésirables observées dans un groupe de personnes âgées de 4 à 60 ans :**

Troubles du système nerveux : très fréquents ( $\geq 10\%$ ) – maux de tête (adultes de 18 à 60 ans) / fréquents ( $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ) – maux de tête (enfant de 3,5 à 6 ans), somnolence.

Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux : fréquents ( $\geq 1\%$  et  $< 10\%$ ) – myalgie.

## Essais cliniques

Dans tous les groupes d'âge étudiés, des réactions au point d'injection (notamment rougeur, enflure et sensibilité ou douleur) ont été très fréquentes (voir les tableaux 3 et 6). La réaction locale la plus fréquente a été une sensibilité ou une douleur, qui est survenue chez environ 2 nourrissons et tout-petits sur 10 et environ 6 sujets plus âgés sur 10. D'habitude, les réactions locales n'étaient pas importantes sur le plan clinique. Une rougeur ou une enflure d'au moins 3 cm et une sensibilité limitant la mobilité pendant plus de 48 heures ont été rares quand elles étaient étudiées.

Une température d'au moins  $38,0^{\circ}\text{C}$  a été bien plus fréquente chez les nourrissons et tout-petits

(1 sujet sur 3 ou 4) que dans les groupes plus âgés (1 sujet sur 100). D'habitude, la température ne dépassait pas 39,0 °C, en particulier chez les sujets plus âgés.

### **Nourrissons**

Le tableau 3 résume les données d'innocuité clinique tirées de six études menées chez des nourrissons qui ont reçu un maximum de trois doses de Meningitec à partir de l'âge de 2 mois. Les réactions énumérées ont été mentionnées quand les cliniciens chercheurs ont posé des questions sur ces symptômes précis. Des symptômes tels que pleurs, irritabilité, somnolence, troubles du sommeil, anorexie, diarrhée et vomissements ont été observés après la vaccination, mais rien ne permet de penser qu'ils étaient dus à Meningitec plutôt qu'aux vaccins concomitants, notamment le DCT.

Tableau 3  
Résumé des réactions indésirables sollicitées, locales ou générales,  
observées dans les 4 jours suivant une dose de Meningitec  
(lors des essais cliniques menés chez le nourrisson)

Réactions indésirables sollicitées <sup>a</sup>	Incidence (n <sup>bre</sup> de cas/n <sup>bre</sup> de doses évaluées)	
<b>Réactions locales</b>		
Douleur (quelconque)	20 %	(2 058/10 548)
Importante (limitant la mobilité du membre)	5 %	(492/10 548)
Rougeur ou érythème (quelconques)	12 %	(1 263/10 724)
Importants (≥ 2,5 cm)	1 %	(126/10 724)
Enflure ou induration (quelconque)	8 %	(849/10 720)
Importante (≥ 2,5 cm)	1 %	(148/10 720)
<b>Réactions fébriles</b>		
Température ≥ 38,0 °C	25 %	(2 786/10 978)
Fièvre importante (≥ 39,1 °C)	2 %	(192/10 978)
Prise d'un antipyrétique	50 %	(419/837)
<b>Réactions générales</b>		
Pleurs accrus	70 %	(376/537)
Irritabilité	62 %	(6 822/11 060)
Somnolence	36 %	(4 026/11 039)
Sommeil tout le long d'un boire	28 %	(97/349)
Troubles du sommeil	23 %	(2 366/10 387)
Anorexie	22 %	(2 423/11 049)
Vomissements	14 %	(1 468/10 699)
Diarrhée	10 %	(1 037/10 382)
Pleurs aigus inhabituels	2 %	(5/299)
Urticaire	< 1 %	(82/10 531)
Teint bleu	< 1 %	(5/10 232)
Convulsions	< 1 %	(1/10 531)
Pleurs prolongés	< 1 %	(98/10 709)
Essoufflement	< 1 %	(29/10 531)
Soubresauts musculaires	< 1 %	(10/10 232)
Faiblesse, léthargie ou mollesse	< 1 %	(10/10 232)

<sup>a</sup>En général, les sujets recevaient en même temps les vaccins habituels des nourrissons, comme le vaccin contre la diphtérie, la coqueluche (à bacilles entiers) et le tétanos (DCT), le vaccin contre la diphtérie, la coqueluche (acellulaire) et le tétanos (DCaT), le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), le vaccin contre l'hépatite B (VHB), le vaccin oral contre la poliomyélite (VPTO) ou le vaccin inactivé contre la poliomyélite (VPTI). Les réactions locales ont été évaluées uniquement au point d'injection de Meningitec.

Lors d'une étude clinique à répartition aléatoire, contrôlée et menée aux États-Unis (étude D118 P8 de Kaiser), le profil d'innocuité de Meningitec administré à 2, 4 et 6 mois en même temps que le DCT-Hib (Trivax mélangé à HibTITER) ou le DCaT (Acel-Imune) était semblable à celui observé dans d'autres études menées chez le nourrisson (voir les tableaux 4 et 5). L'incidence des réactions locales a été un peu plus faible chez les sujets vaccinés par Meningitec que chez les sujets témoins vaccinés par Prevnar<sup>MD</sup> (vaccin antipneumococcique heptavalent conjugué). Douleur, rougeur et

enflure ont été observées plus souvent après les doses de DCT-Hib qu'après celles de Meningitec ou de Prevnar, mais elles sont survenues à des fréquences semblables après les doses de DCaT et de Meningitec. Les réactions générales les plus fréquentes ont été l'irritabilité, la somnolence, la fièvre, les troubles du sommeil et l'anorexie, qui sont apparus à des fréquences similaires chez les sujets vaccinés par Meningitec et Prevnar.

Tableau 4  
Comparaison des réactions locales observées chez les nourrissons  
moins de 4 jours suivant une dose  
(étude D118 P8)

Réactions locales <sup>a</sup>	Incidence (n <sup>bre</sup> de cas/n <sup>bre</sup> de doses évaluées)			
	Groupe de Meningitec		Groupe de Prevnar	
<b>DCT-Hib en concomitance</b>	<b>Point d'injection de Meningitec</b>	<b>Point d'injection du DCT-Hib</b>	<b>Point d'injection de Prevnar</b>	<b>Point d'injection du DCT-Hib</b>
Douleur ou sensibilité (quelconque)	20 % (1 641/8 087)	29 % (2 380/8 087)	26 % (2 146/8 153)	33 % (2 715/8 153)
Importante (limitant la mobilité du membre)	5 % (424/8 087)	7 % (595/8 087)	8 % (628/8 153)	10 % (792/8 153)
Rougeur (quelconque)	12 % (949/8 087)	26 % (2 065/8 087)	14 % (1 134/8 153)	24 % (1 990/8 153)
Importante (≥ 2,5 cm)	1 % (94/8 087)	4 % (305/8 087)	1 % (113/8 153)	4 % (324/8 153)
Enflure (quelconque)	9 % (696/8 087)	24 % (1 920/8 087)	12 % (975/8 153)	23 % (1 865/8 153)
Importante (≥ 2,5 cm)	2 % (128/8 087)	6 % (512/8 087)	3 % (214/8 153)	7 % (531/8 153)
<b>DCaT en concomitance</b>	<b>Point d'injection de Meningitec</b>	<b>Point d'injection du DCaT</b>	<b>Point d'injection de Prevnar</b>	<b>Point d'injection du DCaT</b>
Douleur ou sensibilité (quelconque)	16 % (242/1 557)	16 % (251/1 557)	18 % (288/1 641)	9 % (149/1 641)
Importante (limitant la mobilité du membre)	2 % (35/1 557)	2 % (31/1 557)	3 % (56/1 641)	<1 % (10/1 641)
Rougeur (quelconque)	8 % (117/1 557)	8 % (123/1 557)	11 % (188/1 641)	9 % (145/1 641)
Importante (≥ 2,5 cm)	1 % (17/1 557)	1 % (20/1 557)	1 % (18/1 641)	1 % (23/1 641)
Enflure (quelconque)	5 % (80/1 557)	6 % (97/1 557)	11 % (175/1 641)	16 % (257/1 641)
Importante (≥ 2,5 cm)	< 1 % (6/1 557)	< 1 % (15/1 557)	2 % (28/1 641)	2 % (37/1 641)

<sup>a</sup> Des réactions locales sont peut-être aussi survenues à cause de l'administration concomitante d'un VHB dans le même membre que le DCT-Hib (Tetramune<sup>MD</sup>) ou d'un DCaT (Acel-Imune<sup>MD</sup>), chez certains sujets.

Tableau 5  
 Comparaison des réactions générales observées chez les nourrissons  
 moins de 4 jours suivant une dose  
 (étude D118 P8)

Réactions générales <sup>a</sup>	Incidence (n <sup>bre</sup> de cas/n <sup>bre</sup> de doses évaluées)			
	Meningitec		VPC7	
Irritabilité	65 %	(5 378/8 328)	70 %	(5 862/8 382)
Somnolence	36 %	(3 035/8 317)	36 %	(3 046/8 363)
Température ≥ 38,0 °C	29 %	(2 449/8 322)	36 %	(3 019/8 370)
Troubles du sommeil	24 %	(1 981/8 317)	26 %	(2 163/8 363)
Anorexie	23 %	(1 926/8 329)	25 %	(2 094/8 375)
Vomissements	14 %	(1 171/8 332)	17 %	(1 389/8 376)
Diarrhée	10 %	(861/8 327)	11 %	(960/8 362)
Température ≥ 39,1 °C	2 %	(171/8 322)	3 %	(260/8 344)
Urticaire	< 1 %	(69/8 334)	< 1 %	(79/8 382)
Pleurs prolongés	< 1 %	(42/8 263)	< 1 %	(50/8 305)
Essoufflement	< 1 %	(17/8 334)	< 1 %	(14/8 382)
Faiblesse, léthargie ou mollesse	< 1 %	(9/8 334)	< 1 %	(6/8 382)
Soubresauts musculaires	< 1 %	(9/8 334)	< 1 %	(5/8 382)
Teint bleu	< 1 %	(4/8 334)	< 1 %	(5/8 382)
Convulsions	< 1 %	(1/8 334)	< 1 %	(9/8 382)
Teint gris ou gris cendré	0 %	(0/8 334)	< 1 %	(2/8 382)

<sup>a</sup> Des réactions générales sont peut-être aussi survenues à cause de l'administration simultanée des vaccins habituels des nourrissons, comme le vaccin contre la diphtérie, la coqueluche (à bacilles entiers) et le tétanos (DCT), le vaccin contre la diphtérie, la coqueluche (acellulaire) et le tétanos (DCaT), le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), le vaccin contre l'hépatite B (VHB), le vaccin oral contre la poliomyélite (VPTO) ou le vaccin inactivé contre la poliomyélite (VPTI).

### Sujets allant des tout-petits aux adultes

Les tableaux 6 et 7 résument les réactions locales et les réactions générales qui se sont manifestées chez les tout-petits et les sujets plus âgés après une dose de Meningitec. Il s'agit des données regroupées de sept études, qui ont réuni à peu près 1 100 sujets. Les réactions locales et fébriles énumérées pour les deux groupes d'âge et les réactions générales énumérées pour les tout-petits ont été mentionnées quand les cliniciens chercheurs se sont renseignés sur ces symptômes précis. Les réactions générales énumérées pour les sujets plus âgés ont été signalées spontanément aux chercheurs.

Les réactions générales rapportées souvent pour les tout-petits (irritabilité, troubles du sommeil, anorexie, somnolence) étaient semblables à celles des nourrissons. Les réactions générales fréquentes des sujets plus âgés incluaient maux de tête, somnolence, myalgie et vomissements.

Tableau 6  
Résumé des réactions sollicitées, locales ou fébriles,  
observées dans les 4 jours suivant une dose de Meningitec  
chez les tout-petits et les sujets plus âgés

	Incidence (n <sup>bre</sup> de cas/n <sup>bre</sup> de doses évaluées)			
	13 à 24 mois		4 à 60 ans	
<b>Réactions locales</b>				
Douleur (quelconque)	21 %	(211/991)	63 %	(123/196)
Importante (limitant la mobilité du membre)	9 %	(83/919)	7 %	(1/15)
Rougeur ou érythème (quelconques)	9 %	(94/992)	36 %	(72/202)
Importants (≥ 2,5 cm)	1 %	(6/992)	13 %	(27/202)
Enflure ou induration (quelconque)	7 %	(73/992)	16 %	(33/202)
Importante (≥ 2,5 cm)	2 %	(15/992)	7 %	(15/202)
<b>Réactions fébriles</b>				
Température ≥ 38,0 °C	30 %	(337/1 136)	1 %	(3/202)
Fièvre importante (≥ 39,1 °C)	4 %	(41/1 136)	0 %	(0/202)
Prise d'un antipyrétique	41 %	(26/63)	7 %	(1/15)

Tableau 7  
Résumé des réactions générales sollicitées, observées en moins de 4 jours (chez les tout-petits)  
et des réactions générales non sollicitées, observées en moins de 4 semaines (chez les sujets plus âgés)  
après une dose de Meningitec

	Incidence (n <sup>bre</sup> de cas/n <sup>bre</sup> de doses évaluées)			
	13 à 24 mois		4 à 60 ans <sup>a</sup>	
Irritabilité	55 %	(635/1 165)	2 %	(5/237)
Troubles du sommeil	25 %	(270/1 100)	Aucun	
Anorexie	23 %	(270/1 162)	1 %	(2/237)
Somnolence	20 %	(227/1 163)	3 %	(7/237)
Diarrhée	11 %	(114/1 026)	2 %	(5/237)
Vomissements	6 %	(67/1 164)	3 %	(7/237)
Pleurs accrus	3 %	(2/73)	Aucun	
Urticaire	1 %	(11/1 092)	Aucun	
Pleurs prolongés	< 1 %	(4/1 086)	Aucun	
Essoufflement ou dyspnée	< 1 %	(1/1 092)	1 %	(2/237)
Soubresauts musculaires	< 1 %	(1/1 029)	Aucun	
Maux de tête	Non demandé		13 %	(31/237)
Pharyngite	Non demandé		5 %	(12/237)
Myalgie	Non demandé		3 %	(7/237)
Rhinite	Non demandé		3 %	(7/237)
Bronchospasme	Non demandé		2 %	(5/237)
Dyspepsie	Non demandé		2 %	(2/237)
Infection virale	Non demandé		2 %	(5/237)
Otite moyenne	Non demandé		2 %	(5/237)
Douleur abdominale	Non demandé		1 %	(2/237)
Infection	Non demandé		1 %	(2/237)
Malaises	Non demandé		1 %	(2/237)
Traumatisme	Non demandé		1 %	(2/237)
Nausées	Non demandé		1 %	(2/237)
Infection des voies respiratoires supérieures	Non demandé		1 %	(2/237)

<sup>a</sup>Les réactions non sollicitées qui ont été signalées par 1 % ou plus des sujets sont indiquées.

Comme les essais cliniques n'ont pas inclus d'enfants âgés de 25 à 47 mois, aucune information sur l'innocuité dans ce groupe d'âge ne peut être tirée des essais cliniques.

### **Pharmacovigilance (tous groupes d'âge confondus)**

Les fréquences indiquées ci-dessous sont basées sur les rapports non sollicités, faits au Royaume-Uni. Pour une manifestation donnée, le nombre de rapports reçus a servi de numérateur et le nombre de doses de Meningitec distribuées, de dénominateur.

Troubles du système sanguin et lymphatique : manifestations très rares (< 0,01 %) – lymphadénopathie.

Troubles du système immunitaire : manifestations très rares (< 0,01 %) - réaction anaphylactique ou anaphylactoïde incluant l'état de choc; réactions d'hypersensibilité incluant les bronchospasmes, l'œdème facial et l'œdème de Quincke.

Troubles du système nerveux : manifestations très rares (< 0,01 %) - étourdissements; convulsions, y compris convulsions fébriles et crises convulsives chez des patients déjà atteints d'un trouble convulsif stable; hypoesthésie ou paresthésies; hypotonie.

Troubles généraux et affections au point d'injection : manifestations très rares (< 0,01 %) - vésicules; dermatite; réaction d'hypersensibilité, comme l'urticaire; induration; inflammation; nodule; prurit.

Troubles des tissus musculaires, conjonctifs ou osseux : manifestations très rares (< 0,01 %) - arthralgie.

Troubles rénaux et urinaires : rechute de syndrome néphrotique (association avec d'autres vaccins conjugués contre le méningocoque du sérogroupe C).

Troubles des tissus cutanés ou sous-cutanés : manifestations très rares (< 0,01 %) - éruptions, prurit, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson.

Troubles gastro-intestinaux : très rares (< 0,01 %) - nausées, douleurs abdominales.

Les cas spontanés d'hypotonie (y compris des épisodes d'hypotonie et d'hyporéactivité - EHH) ayant un lien chronologique avec l'administration du vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C ont été très rares. Dans la plupart des cas, ce vaccin a été administré en même temps que d'autres dont la majorité contenait une composante anticoquelucheuse.

En pharmacovigilance, de très rares cas spontanés de pétéchies ou de purpura ont été signalés après la vaccination. Comme le vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C ne protège pas contre 100 % des infections à méningocoque du sérotype C ni contre des infections à d'autres microorganismes que *Neisseria Meningitidis* du sérotype C, les personnes qui manifestent des pétéchies ou du purpura après la vaccination doivent faire l'objet d'examen complémentaires à la recherche d'un état infectieux ou d'une autre cause non liée à la vaccination.

Comme pour les autres vaccins destinés aux enfants, des cas spontanés d'apnée ayant un lien chronologique avec l'administration du vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C ont été signalés. Dans la plupart des cas, ce vaccin avait été administré en concomitance avec d'autres vaccins, dont le vaccin antidiphtérique, anticoquelucheux et antitétanique (DCT), le vaccin antipoliomyélitique inactivé (VPTI), le vaccin antipoliomyélitique oral (VPTO), le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), le vaccin antidiphtérique, anticoquelucheux et antitétanique en concomitance avec le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (DCT-Hib) ou le vaccin antidiphtérique, anticoquelucheux (acellulaire) et antitétanique en concomitance avec le vaccin contre l'hépatite B (DcaT-VHB). De plus, la plupart des personnes atteintes présentaient des antécédents d'apnée, d'infection, de prématurité ou de crises convulsives.

## **SURDOSAGE**

Des cas de surdosage ont été rapportés avec le vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C. La plupart du temps, il s'agissait de la revaccination par inadvertance à divers intervalles après la vaccination initiale. La plupart des personnes ont été asymptomatiques. La majorité des cas signalés concernait l'administration d'une seule dose recommandée de vaccin conjugué contre le méningocoque du sérotype C.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie**

La posologie est de 0,5 ml par injection intramusculaire, en prenant soin d'éviter l'injection dans les nerfs et les vaisseaux sanguins ou à proximité. Ne pas injecter le vaccin dans la région fessière à cause des risques de lésion du nerf sciatique. Ne pas injecter le vaccin par voie intraveineuse. Par ailleurs, l'innocuité et l'immunogénicité de l'administration par voies intradermique ou sous-cutanée n'ont pas été évaluées.

Nourrissons de moins de 12 mois : deux doses de 0,5 ml à au moins 2 mois d'intervalle, la première dose n'étant pas administrée avant l'âge de 2 mois.

Enfants de plus de 12 mois, adolescents et adultes non vaccinés précédemment : une seule dose de 0,5 ml.

## Dose de rappel

Il est recommandé d'administrer une dose de rappel après la fin de la primovaccination chez les nourrissons. Cette dose devrait être administrée conformément aux recommandations officielles le cas échéant, de préférence vers l'âge de 12 mois. La nécessité d'administrer d'autres doses de rappel n'a pas été établie. La nécessité d'administrer des doses de rappel chez les sujets n'ayant reçu qu'une seule dose (c'est-à-dire les sujets ayant 12 mois ou plus lors de la première vaccination) n'a pas été établie.

## **Mode d'administration**

Meningitec (vaccin contre le méningocoque du sérotype C, conjugué à CRM<sub>197</sub>) est une suspension stérile contenant un adjuvant. Agiter vigoureusement le flacon immédiatement avant son emploi, pour obtenir une suspension uniforme. Après avoir été agité, le vaccin est une suspension homogène blanche. Ne pas employer le vaccin s'il ne peut pas être remis en suspension.

Avant d'administrer un produit parentéral, il faut vérifier sa limpidité et sa couleur par un examen visuel. Ce produit ne doit pas être utilisé s'il présente des particules ou un changement de couleur.

Présentation en flacon - Le vaccin doit être administré immédiatement après avoir été aspiré dans une seringue.

La dose recommandée est de 0,5 ml par voie intramusculaire. Ce vaccin ne doit pas être administré par voie intradermique, sous-cutanée ou intraveineuse, son innocuité et son immunogénicité par ces voies n'ayant pas été évaluées.

Les lieux d'injection privilégiés sont la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson et le muscle deltoïde du bras chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes. Le vaccin ne doit pas être injecté dans la région fessière ou d'autres régions où peuvent se trouver un tronc nerveux ou un vaisseau sanguin importants.

Meningitec ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins ou produits dans la même seringue. Des points d'injection différents doivent être utilisés si plus d'un vaccin est administré en même temps.

Avant l'injection, nettoyer la peau au point d'injection et appliquer un germicide approprié. Après l'introduction de l'aiguille, aspirer et attendre pour voir si du sang apparaît dans la seringue, afin d'éviter l'injection du vaccin par mégarde dans un vaisseau sanguin. Si du sang apparaît, retirer l'aiguille, jeter la seringue et préparer une nouvelle injection à un autre endroit.

## **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

Dénomination commune : vaccin contre le méningocoque du séro groupe C, conjugué à CRM<sub>197</sub>

Groupe pharmacothérapeutique : *Vaccins antiméningococciques*, code ATC : J07AH

### **Description**

Meningitec (vaccin contre le méningocoque du séro groupe C, conjugué à CRM<sub>197</sub>) est une suspension stérile d'un oligosaccharide du séro groupe C de *Neisseria meningitidis* conjugué à la protéine CRM<sub>197</sub> de *Corynebacterium diphtheriae*. CRM<sub>197</sub> est un mutant non toxique de la toxine diphtérique extraite de cultures de la souche C7( $\beta$ 197) de *Corynebacterium diphtheriae* dans un milieu contenant des hydrolysats acides de caséine et de la levure. CRM<sub>197</sub> est hautement purifiée par ultrafiltration, précipitation sur sulfate d'ammonium et chromatographie par échange d'ions.

### **Composition**

Le vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C est produit sous forme d'un liquide dont la composition figure dans le tableau ci-dessous.

Ingrédients		Teneur (déclarée)
Principe actif		
	Oligosaccharide de <i>Neisseria Meningitidis</i> du sérogroupe C	10,0 µg
	Protéine diphtérique CRM <sub>197</sub>	15,0 µg
Ingrédients non médicinaux		
	Chlorure de sodium	4,25 mg
	Phosphate d'aluminium	0,5 mg (0,125 mg Al <sup>3+</sup> )
	Eau pour injection	qs 0,5 ml

Après avoir été agité, le vaccin est une suspension homogène blanche. Le vaccin ne contient pas d'agent de conservation.

### **Stabilité et entreposage**

Meningitec (vaccin contre le méningocoque du sérogroupe C, conjugué à CRM<sub>197</sub>) doit être conservé entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F) et ne doit pas être congelé. Jeter le vaccin s'il a gelé. Quand il est conservé à la température recommandée, Meningitec est stable jusqu'à la date de péremption qui figure sur l'étiquette du contenant.

À garder hors de la portée des enfants.

### **PRÉSENTATION**

Meningitec (vaccin contre le méningocoque du sérogroupe C, conjugué à CRM<sub>197</sub>) se présente en seringue préremplie (en verre de type I) munie d'un piston en polypropylène et d'un bouchon en butylcaoutchouc gris. Les seringues préremplies contiennent 0,5 ml de produit fini et sont livrées en emballages de dix (10) seringues.

## PHARMACOLOGIE

### Immunogénicité chez l'animal

Le principal effet pharmacodynamique de Meningitec (vaccin contre le méningocoque du séro groupe C, conjugué à CRM<sub>197</sub>) est l'induction d'une réponse humorale. Il a été démontré clairement chez la souris (et confirmé chez le lapin) que la conjugaison d'un saccharide du méningocoque du séro groupe C à la protéine porteuse CRM<sub>197</sub> augmente beaucoup la réponse immunogène. Il est prouvé que la réponse humorale dépend de la concentration du saccharide dans le conjugué administré; le titrage des anticorps produits par la souris 4 et 6 semaines après la vaccination par diverses doses allant de 0,0032 à 10 mg a démontré nettement que la réponse varie avec la dose.

En outre, une importante augmentation secondaire de la réponse humorale a été mise en évidence après l'administration d'une seconde dose d'oligosaccharide du méningocoque du séro groupe C conjugué à CRM<sub>197</sub> chez la souris et le lapin. On a établi (chez la souris seulement) que les réponses primaire et secondaire sont nettement plus prononcées avec le vaccin conjugué qu'avec un vaccin polysaccharidique homologué, non conjugué, ou avec un antigène saccharidique du méningocoque du séro groupe C non conjugué à la protéine diphtérique CRM<sub>197</sub> mais administré en sa présence. Ces résultats permettent de conclure que la conjugaison d'un antigène oligosaccharidique du méningocoque du séro groupe C à la protéine diphtérique porteuse CRM<sub>197</sub> induit une mémoire immunologique, qui dépend sans doute des lymphocytes T.

L'administration de diverses doses du conjugué en présence et en l'absence de phosphate d'aluminium à titre d'adjuvant a démontré clairement que la présence de l'adjuvant amplifie la réponse humorale, l'effet étant le plus marqué aux faibles doses du conjugué et au début de la réponse immunitaire.

Les titres d'anticorps mesurés en réponse à l'administration du conjugué ont été relativement cohérents dans l'ensemble, compte tenu des limites de la méthode de titrage utilisée, et n'ont pas été influencés par le changement d'échelle de la technologie de conjugaison.

Chez la souris, l'activité bactéricide des anticorps formés en réponse au vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C a été mesurée *in vitro*. Une bonne corrélation a été observée entre l'activité bactéricide et les titres d'IgG mesurés par ELISA chez des souris vaccinées antérieurement avec diverses préparations de vaccin conjugué et diverses dilutions, ce qui indique que les anticorps murins mesurés par la méthode ELISA exercent une activité bactéricide.

## **TOXICOLOGIE**

Des souris femelles ont reçu par voie intramusculaire une dose égale au double de la dose clinique de vaccin conjugué contre le méningocoque du séro groupe C, soit avant l'accouplement, soit durant la période de gestation. Chaque souris a subi une autopsie des viscères. Toutes les souris ont survécu à la mise bas ou à une césarienne. Aucun signe clinique indésirable n'a été constaté chez les souris et aucun des paramètres évalués n'a été influencé par l'administration du vaccin, que ce soit chez les souris adultes ou les fœtus.

Aucun signe de toxicité locale ou générale n'a été relevé dans les expériences.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Borrow R, Richmond P, Kaczmarek E, *et al.* Meningococcal Serogroup C - Specific IgG Antibody Responses and Serum Bactericidal Titres in Children Following Vaccination With a Meningococcal A/C Polysaccharide Vaccine. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000;28:79-85.
2. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, *et al.* Antibody Persistence and Immunological Memory at Age 4 Years after Meningococcal Group C Conjugate Vaccination in Children in the United Kingdom. *JID* 2002;186:1353-7.
3. Burrage M, Robinson A, Borrow R, *et al.* Effect of Vaccination with Carrier Protein on Response to Meningococcal C Conjugate Vaccines and Value of different Immunoassays as Predictors of Protection Infection and Immunity 2002;70:4946-54.
4. Guide canadien d'immunisation (7<sup>e</sup> édition, 2006).
5. Daum R, Hogerman D, Rennels M, *et al.* Infant Immunization With Pneumococcal CRM<sub>197</sub> Vaccines: Effect of Saccharide Size on Immunogenicity and Interactions with Simultaneously Administered Vaccines. *JID* 1997;176:445-55.
6. De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet N, *et al.* Impact of a Mass Immunization Campaign Against Serogroup C Meningococcus in the Province of Quebec, Canada. *Bull OMS* 1996;74(4):407-11.
7. Edwards KM et Rennels MB. Immunogenicity and Safety of Conjugate Meningococcal Group C Vaccine in Infants. *Pediatric Research* 1996;39(4):183A.
8. Fairly CK, Begg N, Borrow R., *et al.* Conjugate Meningococcal Serogroup A and C Vaccine: Reactogenicity and Immunogenicity in United Kingdom Infants. *J Infect Dis* 1996;174:1360-3.
9. Goldblatt D, Pinto Vas RPJ et Miller E. Antibody Avidity as a Surrogate Marker of Successful Priming by *Haemophilus Influenzae* Type B Conjugate Vaccines following Infant Immunization. *J Infect Dis* 1998;177:1112-5.
10. Goldschneider I, Gotschlich E et Artenstein M. Human Immunity to the Meningococcus. II. Development of Natural Immunity. *J Exp Med* 1969;129:1327-48.
11. Goldschneider I, Gotschlich E et Artenstein M. Human Immunity to the Meningococcus. I. The Role of Humoral Antibodies. *J Exp Med* 1969;129:1307-26.

12. Gotschlich E, Goldschneider I et Artenstein M. Human Immunity to the Meningococcus. IV. Immunogenicity of Group A and Group C Meningococcal Polysaccharides in Human Volunteers. *J Exp Med* 1969;129:1367-84.
13. Granoff D, Gupta R, Belshe R et Anderson E. Induction of Immunologic Refractoriness in Adults by Meningococcal C Polysaccharide Vaccination. *J Infect Dis* 1998;178:870-4.
14. Granoff D, Maslanka S, Carlone G, *et al.* A Modified Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Measurement of Antibody Responses to Meningococcal C Polysaccharide That Correlate With Bactericidal Responses. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;5(4):479-85.
15. Kimura A, Ginsberg D, Hogerman D, *et al.* Clinical Evaluation of a Meningococcal Group C Oligosaccharide-CRM<sub>197</sub> Conjugate (MnC-CRM) Vaccines in Adults. Infectious Disease Society of America, congrès annuel 1995.
16. Mäkelä P, Eskola J, Käyhty H, *et al.* Vaccines Against *Haemophilus Influenzae* Type B. In « Molecular and Clinical Aspects of Bacterial Vaccine Development ». Eds. Ala'Aldeen D, Hormaeche C, pub. Wiley, Chichester 1995;41-91.
17. Maslanka S, Gheesling L, Libutti D, *et al.* Standardization and a Multilaboratory Comparison of *Neisseria Meningitidis* Serogroup A and C Serum Bactericidal Assays. *Clin Diag Lab Immunol* 1997;4(2):156-67.
18. Monographie canadienne de Pevnar<sup>MD</sup>.
19. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarek E et Miller E. Efficacy of a Single Dose of Group C Meningococcal Conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001;357:195-6.
20. Richmond P, Cartwright K, Borrow R, *et al.* An Investigation of the Immunogenicity and Reactogenicity of Three Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines Administered as a Single Dose in UK Toddlers. Eleventh International Pathogenic Neisseria Conference. Nice 1998, p. 153.
21. Richmond P, Kaczmarek E, Borrow, *et al.* Meningococcal C Polysaccharide Vaccine Induces Immunologic Hyporesponsiveness in Adults That is Overcome by Meningococcal C Conjugate Vaccine. *J Infect Dis* 2000;181:761-4.
22. Richmond P, Miller, Borrow R, *et al.* Concise Communication. Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccine is Immunogenic in Infancy and Primes for Memory. (Présenté au JID)
23. Squires SG, Pelletier L, Mungai M, Tsang R, Collins F et Stoltz J. Invasive meningococcal disease in Canada, 1 January 1997 to 31 December 1998. *Can Commun Dis Rep* 2000;26(21):177-82.

24. Tejedor JC, Omenaca F, Garcia-Sicilia J *et al.* Immunogenicity and reactogenicity of a three-dose primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B inactivated polio-haemophilus influenzae type B vaccine coadministered with a meningococcal C conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23 (12):1109-1115.